

Mit je 150 g $AlCl_3$ und 500 g Pentan unter CO_2 -Druck bei 90° erhaltene Gesamtsäuren

Versuch Nr.	1 ^e)	2	3	4 ^f)	5	6	7	8	9
CO_2 (atm) ^{a) d)}	1	30	30	30	35	35	40	40	35
CO_2 (atm) ^{b)}	1	106	106	106	122	122	144	144	118
CO_2 (atm) ^{c)}	1	30	30	30	35	35	40	40	34
HCl (atm) ^{a) d)}									15
Reaktionszeit (Std.)	18	24	36	12	18	12	18	12	18
Erhaltene Säuren (g)	—	0,8	Spuren	1,8	1,2	1,6	1,0	1,3	—

a) Anfangsdruck; b) Druck bei 90° ; c) Enddruck; d) In Vers. 9 wurden vorerst HCl bis 15 atm, dann CO_2 bis 35 atm. aufgepresst; e) Vers. 1 wurde mit 400 g Pentan bei 20° ausgeführt; f) Nur bei Vers. 4 wurde der Neutralteil (80 g höher siedende Kohlenwasserstoffe) aufgeklärt.

SUMMARY

It is shown that carbon dioxide reacts with pentane in the presence of anhydrous aluminium chloride at higher temperatures and pressures under formation of a mixture of aliphatic carboxylic acids amongst which propionic acid, α -methyl butyric acid, *n*-valeric acid, *n*-caproic acid and an other carboxylic acid with 6 carbon atoms were detected by gas chromatography.

Technisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

[1] FRIEDEL & CRAFTS, Ann. Chim. et Physique [6] 14, 441 (1888).

[2] K. H. MEYER & H. HOPFF, DRP. 524186.

145. Synthèse d'analogues structuraux de l'élédoïsine

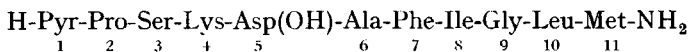
(3^{ème} partie)

par **Ed. Sandrin** et **R. A. Boissonas**

(5 V 64)

ERSPAMER & ANASTASI ont isolé [1] [2]¹⁾, à partir des glandes salivaires postérieures des mollusques octopodes comestibles *Eledone moschata* et *Eledone Aldrovandi*, un polypeptide, l'élédoïsine, dont l'injection par voie intraveineuse ou intramusculaire chez les mammifères provoque, à faible dose déjà, une vasodilatation et une baisse de tension très marquées [3].

Ces mêmes auteurs ont aussi étudié [1] la constitution chimique de l'élédoïsine et proposé pour celle-ci une structure que nous avons pu récemment confirmer par synthèse [4]:



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

Elédoïsine

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, page 1332.

Dans le cadre de nos travaux sur les relations existant entre la structure chimique des polypeptides et leurs activités biologiques [5], nous avons ensuite synthétisé une série d'analogues structuraux de l'élédoisine dans lesquels certains restes d'acides aminés de ce peptide étaient remplacés par d'autres ou simplement omis. Les propriétés chimiques et biologiques de la plupart de ces analogues ont été rapportées récemment dans deux publications préliminaires [6]²⁾.

Dans la première des publications consacrées à l'aspect synthétique de cette étude, nous avons déjà décrit la préparation des dérivés d'acides aminés, des dipeptides et des tripeptides qui nous ont servi de produits de départ [9], et, dans la seconde, celle des tétrapeptides, pentapeptides et hexapeptides qui ont été utilisés comme produits intermédiaires [10]. Dans cette troisième partie, nous décrivons les stades finals de ces synthèses et tirons certaines conclusions sur les relations entre la structure et l'activité biologique de ces peptides.

Peptides dont la préparation est décrite dans ce travail³⁾⁴⁾

Heptapeptides

- CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-But-NH₂ (VII-1)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-But-NH₂ · CF₃COOH (VII-2)
 CTB-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VII-3)
 H-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VII-4)
 CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VII-5)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (VII-6)
 CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-OH (VII-7)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-OH · CF₃COOH (VII-8)
 CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met(O)-NH₂ (VII-9)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met(O)-NH₂ · CF₃COOH (VII-10)
 CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nle-NH₂ (VII-11)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nle-NH₂ · CF₃COOH (VII-12)
 CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nva-NH₂ (VII-13)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nva-NH₂ · CF₃COOH (VII-14)
 CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VII-15)
 H-Pro-Ser-Lys-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (VII-16)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-OMe (VII-17)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-NH-NH₂ (VII-18)
 Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-OMe (VII-19)
 Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-NH-NH₂ (VII-20)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-OMe (VII-21)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-NH-NH₂ (VII-22)

²⁾ D'autres analogues de l'élédoisine ont fait l'objet de publications préliminaires récentes de la part de SCHRÖDER & LÜBKE [7] et de BERNARDI et al. [8].

³⁾ Les tripeptides spéciaux suivants, dont la préparation n'avait pas été incluse dans la première partie de ce travail [9], sont décrits au début de la partie expérimentale de cette troisième partie: CTB-Pro-Ser-(CBO)Lys-OMe (III-49), CTB-Pro-Ser-(CTB-Pro-Ser)Lys-OMe (III-50), CTB-Pro-Ser-(CTB-Pro-Ser)Lys-NHNH₂ (III-51), Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-OMe (III-52) et Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-NHNH₂ (III-53).

⁴⁾ Abréviations: CBO- = benzyloxycarbonyl-; Bz- = benzyl-; -But- = - α -aminobutyryl-; -Met(O)- = S-oxo-méthionyl-; -Ile- = -isoleucyl-; -Nle- = -norleucyl-; -Nva- = -norvalyl-; -Pyr- = -pyroglutamyl-; -OBzN = *p*-nitrobenzyloxy-. Tous les acides aminés possédant un carbone asymétrique en α sont de forme L.

Octapeptides

- CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-Gly-NH₂ (VIII-1)
 H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-Gly-NH₂ · CF₃COOH (VIII-2)
 CTB-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VIII-3)
 H-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (VIII-4)
 CTB-Pro-Ser-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VIII-5)
 H-Pro-Ser-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (VIII-6)
 Bz-Pyr-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (VIII-7)

Nonapeptides

- CTB-Pro-Ser-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-1)
 H-Pro-Ser-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (IX-2)
 CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-3)
 H-Pro-Ser-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (IX-4)
 CTB-Pro-Ser-(CTB-Pro-Ser)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-5)
 H-Pro-Ser-(H-Pro-Ser)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (IX-6)
 CTB-Pro-Ser-Nle-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-7)
 H-Pro-Ser-Nle-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (IX-8)
 CTB-Pro-Ser-Nva-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-9)
 H-Pro-Ser-Nva-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (IX-10)
 Bz-Pyr-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-11)
 Bz-Pyr-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (IX-12)
 Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH₂ (IX-13)
 Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH₂ · CF₃COOH (IX-14)
 CTB-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (IX-15)
 H-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (IX-16)

Décapeptides

- CTB-Ala-Phe-Ala-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-1)
 H-Ala-Phe-Ala-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (X-2)
 CTB-Ala-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-3)
 H-Ala-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (X-4)
 CBO-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-5)
 H-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-6)
 CBO-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (X-7)
 H-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH (X-8)
 CTB-Pro-Ser-Asp(NH₂)-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-9)
 H-Pro-Ser-Asp(NH₂)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (X-10)
 CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-11)
 H-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (X-12)
 CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-13)
 H-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (X-14)
 CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-But-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-15)
 H-Pro-Ser-Lys-But-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (X-16)
 CTB-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-17)
 H-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (X-18)
 CTB-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-19)
 H-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (X-20)
 CTB-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-21)
 H-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (X-22)
 Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-23)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-24)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (X-25)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-26)
 Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-27)

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (X-28)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH (X-29)
Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-30)
Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ · CF₃COOH (X-31)
Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (X-32)
Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH (X-33)
Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-34)
Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ (X-35)
Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN (X-36)
Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH (X-37)
Bz-Pyr-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (X-38)
Bz-Pyr-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (X-39)

Endécapeptides

CTB-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-1)
H-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (XI-2)
CTB-Glu(OH)-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-3)
H-Glu(OH)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH (XI-4)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH₂)-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-5)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH₂)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (XI-6)
Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-7)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (XI-8)
Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-9)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (XI-10)
Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-11)
Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (XI-12)
Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-13)
Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH (XI-14)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-15)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-16)
Bz-Pyr-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XI-17)

Dodécapeptides

Bz-Pyr-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ (XII-1)
Bz-Pyr-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH
(XII-2)

Afin de minimiser le risque de racémisation [11] lors de condensations entre peptides intermédiaires, nous avons largement utilisé la méthode à l'azide. Pour la protection des groupes amino des peptides contenant de la méthionine, nous avons exclusivement utilisé le groupe *t*-butyloxycarbonyl- (CTB-), qui se laisse facilement scinder en fin de synthèse par traitement à l'acide trifluoroacétique [12]. Dans le cas de peptides exempts de méthionine, nous avons utilisé soit ce même groupe, soit le groupe benzyloxycarbonyl- (CBO-), qui a été scindé par hydrogénation catalytique.

Tous les peptides finals libres ainsi obtenus se sont montrés homogènes à l'électrophorèse à haut voltage sur papier dans le système acide formique/eau 8:2. Ce système étant un excellent solvant pour les peptides, il est possible de travailler à des concentrations élevées et de détecter ainsi toute trace d'impureté éventuelle ayant une vitesse de migration différente.

Les *propriétés biologiques* des peptides finals ont été déterminées [6] par le D^r E. STÜRMER de notre Département de recherches médico-biologiques (Dir.: D^r A. CERLETTI) et sont indiquées dans les Tableaux I à III.

Tableau 1. Influence de modifications à l'extrémité C-terminale

Nr.	Structure	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Contraction de l'ileum du Cobaye
XI-14	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (éleodoisine)												100
X-37	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH												< 1
X-35	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂												< 1
IX-14	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH ₂												< 1
VII-6	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												20
VII-8	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-OH												< 1
VII-10	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met(O)-NH ₂												~ 1
VIII-2	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-Gly-NH ₂												< 1
VII-2	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-But-NH ₂												< 1
VII-14	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nva-NH ₂												< 1
VII-12	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nle-NH ₂												< 1
													3

Tableau 2. Influence de modifications à l'extrémité N-terminale

Nr.	Structure	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Contraction de l'ileum du Cobaye	Baisse de la pression sanguine du Chat	Baisse de la pression sanguine du Lapin
XI-14	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂ (éleodoisine)												100	100	100
XI-4	H-Glu(OH)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												150	—	80
XI-2	H-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												75	—	—
X-14	H-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												160	—	140
IX-16	H-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												60	—	—
VIII-4	H-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												50	—	—
VII-6	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												20	50	—
XI-10	Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												100	100	—
X-39	Bz-Pyr-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH ₂ -NH ₂												100	—	100
IX-12	Bz-Pyr-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												100	—	> 100
VIII-7	Bz-Pyr-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												30	—	< 50
XII-2	Bz-Pyr-Glu(NH ₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												100	100	—
X-23	Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												50	—	100
X-2	H-Ala-Phe-Ala-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂												75	—	200

Tableau 3. Influence de modifications en positions 4 et 5

Nr.	Formule chimique											Contraction de l'ileum du Cobaye	Baisse de la pression sanguine du Chat	Baisse de la pression sanguine du Lapin
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
XI-14	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											100	100	100
XI-12	H-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											90	300	—
XI-10	Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											100	100	—
XI-8	Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											175	470	—
X-25	Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											20	—	100
XI-16	Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											200	50	—
XI-17	Bz-Pyr-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											165	<100	80
XI-6	Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH ₂)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											150	—	250
X-14	H-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											170	—	—
X-12	H-Pro-Ser-Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											75	—	200
X-4	H-Ala-Ser-Lys-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											75	—	200
X-16	H-Pro-Ser-Lys-But-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											100	—	250
IX-4	H-Pro-Ser-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											60	230	—
IX-6	H-Pro-Ser-(H-Pro-Ser) Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											50	—	100
X-20	H-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											100	—	>100
X-18	H-Pro-Ser-Nle-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											50	—	100
IX-8	H-Pro-Ser-Nle-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											50	—	80
X-22	H-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											130	>100	>100
IX-10	H-Pro-Ser-Nva-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											75	—	250
IX-2	H-Pro-Ser-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											60	60	—
VIII-6	H-Pro-Ser-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											90	>100	>100
X-10	H-Pro-Ser-Asp(NH ₂)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											105	>100	>100
VII-6	H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											20	50	—
VII-4	H-Asp(NH ₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH ₂											20	50	—

Il ressort de l'examen du Tableau I que l'extrémité C-terminale de la molécule d'élédoïsine joue un rôle important dans le mécanisme d'action de ce peptide, car la suppression du reste méthioninamide, du reste méthionine ou des deux restes d'acides aminés précédant la méthionine provoque une diminution considérable de l'activité. Il en est de même dans le cas de l'heptapeptide représentant la séquence 5 à 11 de l'élédoïsine et qui possède encore 1/5 de l'activité de celle-ci sur l'iléum de cobaye. La suppression de la fonction amide terminale, l'oxydation du reste méthionine, l'allongement de la chaîne peptidique par l'adjonction d'un reste glycine supplémentaire, ainsi que le remplacement du reste méthionine par ceux d'autres acides aminés exempts de soufre, diminuent très fortement l'activité biologique. Il est cependant intéressant de constater que le remplacement du reste méthionine par le reste norleucine (ce qui équivaut à l'échange de l'atome de soufre contre un groupe $-\text{CH}_2-$) est quand même compatible avec un certain degré d'activité. Ceci démontre que ni la méthionine, ni un de ses produits de transformation, n'est indispensable au mécanisme d'action de ce peptide.

Le Tableau II montre que des modifications à l'extrémité N-terminale de la molécule d'élédoïsine n'ont qu'une influence limitée sur le niveau d'activité de ce peptide. Il est en effet possible, sans fortement modifier les activités biologiques, non seulement de remplacer le reste pyroglutamyl- se trouvant en bout de chaîne par un reste glutamyl- ou glutaminyl-, mais encore de supprimer plusieurs des acides aminés N-terminaux. La suppression des trois premiers restes d'acides aminés n'abaisse l'activité sur l'iléum de cobaye qu'à la moitié de sa valeur. La suppression des quatre premiers restes d'acides aminés fait descendre cette activité au cinquième de sa valeur, mais ne diminue que de moitié l'activité sur la pression sanguine du chat. Le reste pyroglutamyl- peut en outre porter un reste benzyl- sans que les activités soient modifiées.

L'allongement de la chaîne peptidique à son extrémité N-terminale, la suppression du reste sérine avec substitution simultanée du groupe ϵ -amino du reste lysine par un reste benzylpyroglutamyl-, ou encore le remplacement d'une partie de la séquence N-terminale par une autre séquence entièrement différente, n'exercent pas une influence importante sur le niveau des activités biologiques.

Il ressort du Tableau III que le reste lysine en position 4 peut être remplacé par un reste norleucine ou un reste norvaline, ou même être supprimé sans que les activités biologiques soient fortement affectées. De même, le reste acide aspartique en position 5 peut être impunément remplacé par un reste asparagine ou un reste α -aminobutyrique, ou encore simplement supprimé. On peut aussi, sans dommage pour l'activité biologique, permuter les restes lysine et asparagine. Il est particulièrement remarquable que le niveau d'activité ne soit pas influencé par la présence de groupes basiques supplémentaires, ni par la suppression du groupe basique ou du groupe acide normalement présents dans la molécule. Il semble donc que la nature et le nombre des charges électrostatiques présentes sur ces peptides soient sans influence sur leur action biologique.

En conclusion, il apparaît que seuls les six acides aminés C-terminaux sont vraiment importants dans le mécanisme d'action de l'élédoïsine, tandis que la structure de l'autre moitié de la chaîne peptidique ainsi que le point isoélectrique de la molécule ne jouent qu'un rôle secondaire.

Partie expérimentale⁵⁾

Les séchages au vide ont été effectués sous 10^{-2} à 10^{-3} Torr (16 h à 40° pour les analyses).

Les F. ont été déterminés sur un banc chauffant et sont corrigés (précision $\pm 2^\circ$).

Les électrophorèses sur papier ont été effectuées dans l'appareil à électrophorèse sous haute tension de WIELAND & PFLEIDERER [13]: E_7 désigne le mélange acide formique/eau 8:2; $E_{1,9}$, le mélange acide formique/acide acétique/eau (15:10:75) qui a un pH de 1,9; $E_{5,8}$, le mélange pyridine/acide acétique/eau (9:1:10) qui a un pH de 5,8. $E_{1,9} = 0,8$ His indique qu'à pH 1,9 la substance migre 0,8 fois la distance que migre l'histidine. L'exposant o indique que le produit est examiné tel quel. L'exposant a indique un traitement préalable de 40 min à 20° par une solution de HBr 3N dans l'acide acétique glacial, suivi d'évaporation au vide. L'exposant c indique un traitement préalable de 15 min à 100° par l'acide acétique aqueux à 50%, l'exposant d , un traitement préalable de 1 h à 20° par l'acide trifluoracétique, et l'exposant h , une hydrogénation préalable en présence d'un catalyseur au palladium.

Les réactifs utilisés pour la révélation des phérogrammes ont été décrits précédemment [14].

a) Tripeptides spéciaux

CTB-Pro-Ser-(CBO)Lys-OMe = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle (III-49). On dissout 3,16 g (10 mmoles) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) dans 30 ml de HCl 1N refroidi à -5° , ajoute 10,5 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min, ajoute du Na₂CO₃ et du NaHCO₃ solides jusqu'à pH 8, extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur Na₂SO₄, concentre la solution jusqu'à 40 ml, ajoute 3,3 g (10 mmoles) de chlorhydrate de N^e-CBO-L-lysinate de méthyle [15], 1,4 ml de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide. Après 1 j d'agitation à temp. ordinaire on éloigne le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans le l'acétate d'éthyle, lave avec HCl 0,5N à 0° , NaHCO₃ 1N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, éloigne le solvant au vide, redissout le résidu dans 25 ml d'acétate d'éthyle, ajoute 25 ml d'éther puis 80 ml d'éther de pétrole et garde 1 nuit à -20° . On décante du dépôt formé, lave avec de l'éther de pétrole, sèche au vide et obtient 3,0 g (51%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle de F. $45-50^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = -54^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-34^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-50,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 0,95$ Try; $E_{5,8}^d = 0,5$ His (révélation par chlore et isatine).

$C_{28}H_{42}O_9N_4$	Calc.	C 58,2	H 7,3	O 24,9	N 9,7%
(578,7)	Tr.	„ 57,9	„ 7,6	„ 25,2	„ 9,6%

CTB-Pro-Ser-(CTB-Pro-Ser)Lys-OMe = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^e-(*N*-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysinate de méthyle (III-50). On dissout 1,6 g (5 mmoles) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) dans 15 ml de HCl 1N refroidi à -5° , ajoute 5,5 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min, ajoute du Na₂CO₃ solide jusqu'à pH 8, extrait l'azide avec de l'acétate d'éthyle froid, lave la solution organique avec NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, concentre la solution à env. 20 ml, ajoute 1,8 g (3,6 mmoles) d'acétate de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-lysinate de méthyle (obtenu par hydrogénation de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysinate de méthyle (III-49) dissout dans un mélange de méthanol, d'eau et d'un équivalent d'acide acétique, en présence de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN [16], préhydrogéné), 0,5 ml (3,6 mmoles) de triéthylamine, 20 ml de diméthylformamide, agite la solution 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire et éloigne le solvant à 60° au vide. On reprend par de l'acétate d'éthyle, lave avec HCl 0,5N à 0° , NaHCO₃ 1N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, recristallise de l'acétate d'éthyle par addition d'éther, et obtient ainsi 1,7 g (65%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-(*N*-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysinate de méthyle de F. 98° , soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{25} = -73^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^d = 1,2$ Glu; $E_{5,8}^d = 1,0$ His (révélation par chlore et isatine).

$C_{33}H_{56}O_{12}N_6$	Calc.	C 54,4	H 7,8	O 26,4	N 11,5%
(728,8)	Tr.	„ 54,4	„ 8,2	„ 25,5	„ 11,6%

CTB-Pro-Ser-(CTB-Pro-Ser)Lys-NHNH₂ = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^e-(*N*-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-hydrazide (III-51). On dissout 1,4 g (1,92 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-(*N*-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysinate de méthyle (III-50) dans 20 ml de méthanol, ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 23 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène, évapore à nouveau, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc.,

⁵⁾ Les microanalyses ont été effectuées dans notre laboratoire microanalytique (Dr. W. SCHÖNIGER).

redissout le produit dans du méthanol, ajoute de l'éther, garde 2 h à 0°, filtre le solide formé et obtient ainsi après séchage au vide 0,92 g (65%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-(N-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-hydrasidate de F. 135°. $[\alpha]_D^{22} = -76^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-42,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-68,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,66$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et FOLIN); $E_{1,9}^d = 0,88$ His; $E_{5,8}^d = 1,1$ His (révélation par chlore, FOLIN et ninhydrine).

$C_{32}H_{56}O_{11}N_8$	Calc. C 52,8	H 7,8	O 24,1	N 15,4%
(728,9)	Tr. ,, 52,7	,, 7,9	,, 23,7	,, 15,5%

Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-OMe = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysinate de méthyle (III-52)*. On dissout 1,1 g (5 mmoles) d'acide N-benzyl-L-pyroglutamique [9] dans un mélange refroidi à 0° de 20 ml de chlorure de méthylène et 1 ml d'acétonitrile, contenant 2,3 g (5 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-lysinate de méthyle (III-43)¹, ajoute 1,05 g (5,1 mmoles) de dicyclohexyl-carbodiimide, garde le mélange 1 nuit à 0°, filtre de la dicyclohexylurée (1,08 g), éloigne le solvant au vide, reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle, lave la solution avec HCl 0,5 N, NaHCO₃ 1 N et NH₄OH 1 N, NaCl 30%, sèche sur Na₂SO₄, concentre la solution à environ 30 ml, ajoute de l'éther, garde le mélange 1 nuit à -20°, filtre le solide formé et obtient ainsi, après séchage, 2,3 g (70%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysinate de méthyle de F. 90° (déc.), très soluble dans l'eau. $[\alpha]_D^{22} = -25,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-20^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,37$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,8$ Try (révélation par chlore).

$C_{36}H_{46}O_7N_5$	Calc. C 65,5	H 6,9	O 17,0	N 10,6%
(659,7)	Tr. ,, 65,2	,, 7,2	,, 17,5	,, 10,8%

Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-NHNH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysyl-hydrasidate (III-53)*. On dissout 1,6 g (2,4 mmoles) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysinate de méthyle (III-52) dans 20 ml de méthanol, ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine, garde la solution 18 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, ajoute du benzène au résidu, évapore à nouveau au vide, sèche le résidu au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc., redissout le solide obtenu dans 20 ml de méthanol, ajoute de l'éther, garde le mélange 1 nuit à -20°, filtre le solide obtenu et le sèche. On obtient ainsi 1,1 g (69%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysyl-hydrasidate de F. 105° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -42^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-28,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; diméthylformamide); $-41,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; méthanol). $E_{1,9}^0 = 0,73$ Try; $E_{5,8}^0 = 0,9$ Try (révélation par chlore et FOLIN).

$C_{35}H_{45}O_6N_7$	Calc. C 63,7	H 6,9	O 14,6	N 14,9%
(659,7)	Tr. ,, 63,4	,, 7,4	,, 14,6	,, 14,7%

b) Heptapeptides

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-But-NH₂ = *N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-α-aminobutyramide (VII-1)*. On dissout 1,70 g (2,94 mmoles) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-hydrasidate (IV-9) dans un mélange refroidi à -5° de 22 ml de diméthylformamide et 5,5 ml de HCl 2 N, ajoute 3,1 ml de NaNO₂ 1 N puis, après 10-12 min à -5°, 1,54 ml (11 mmoles) de triéthylamine, 0,80 g (2,93 mmoles) de glycyl-L-leucyl-L-α-aminobutyramide (III-17) et 8 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche, reprend le solide par 50 ml d'eau froide, ajoute un peu de triéthylamine pour dissoudre, filtre, acidifie le filtrat à pH 1 env. par HCl 1 N, filtre du précipité formé, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient ainsi 1,20 g (50%) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-α-aminobutyramide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -45,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,7$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{39}H_{62}O_{11}N_8$	Calc. C 57,2	H 7,6	O 21,5	N 13,7%
(819,0)	Tr. ,, 56,9	,, 7,9	,, 21,2	,, 13,8%

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-But-NH₂ · CF₃COOH = *L-Aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-α-aminobutyramide, trifluoracétate (VII-2)*. On dissout 1,1 g (1,34 mmole) d'heptapeptide protégé (VII-1) dans de l'acide trifluoracétique et laisse 75 min à

temp. ordinaire. Après évaporation, trituration dans l'éther, filtration, lavage à l'éther, puis à l'acétone et séchage à 45° au vide en présence de NaOH solide, on obtient 1,06 g (95%) de trifluoroacétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L- α -aminobutyramide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -33^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_T^0 = 0,61$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{34}H_{54}O_6N_8,CF_3COOH$ (832,9)	Calc. C 51,9	H 6,7	F 6,8%
	Tr. „ 51,8	„ 6,9	„ 7,1%

Pour l'activité biologique, cf. tableau I.

CTB-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-3). – a) On dissout 2,31 g (4,00 mmoles) de N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrazide (IV-4) dans un mélange, refroidi à –5°, de 30 ml de diméthylformamide et 8 ml de HCl 2N, ajoute 4,5 ml de NaNO₂ 1N et, après 7 min, 2,24 ml (16,0 mmoles) de triéthylamine et 1,7 g (4,5 mmoles) d'acétate de glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (III-22). Après un séjour de 2 h à 0° puis de 4 j à temp. ordinaire, on évapore le solvant à 60° au vide puis au vide poussé, triture le résidu solide dans l'éther, essore, sèche, reprend par de l'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, agite, essore, lave à l'eau et sèche au vide poussé sur KOH. On obtient 2,7 g (78%) de produit de F. 260° (déc.), insoluble dans tous les solvants habituels à temp. ordinaire. On purifie le produit en le suspendant dans 300 ml de méthanol bouillant, essore l'insoluble et le sèche. On obtient ainsi 1,2 g de N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -38^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-34,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_T^0 = 0,65$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{40}H_{65}O_{10}N_9S$ (864,1)	Calc. C 55,6	H 7,6	O 18,5	N 14,6	S 3,7%
	Tr. „ 55,4	„ 7,6	„ 18,9	„ 14,7	„ 3,8%

b) On dissout 2,32 g (5 mmoles) de N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (III-8) dans un mélange, refroidi à –5°, de 30 ml de diméthylformamide et 8 ml de HCl 2N, ajoute 5,5 ml de NaNO₂ 1N, agite encore 10 min à –5°, ajoute 1,54 ml (11 mmoles) de triéthylamine, 2,16 g de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 20 ml de diméthylformamide. On agite la solution 7 h à 0° et 24 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide à 60°, reprend le résidu par de l'eau glacée, acidifie à pH 2 par HCl 1N, filtre, lave à l'eau, sèche à 60° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient 3,35 g (77%) de produit de F. 260° (déc.). On purifie le produit en le suspendant dans 150 ml de méthanol bouillant. Après filtration, l'insoluble est redissous dans 80 ml de diméthylformamide à 80° puis précipité par 250 ml d'éther. Après filtration et séchage, on obtient 1,46 g (33%) de N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide ayant les mêmes propriétés que le produit décrit sous a).

H-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *L*-Asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-4). On dissout 1,55 g (1,80 mmole) de N-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-3) dans 40 ml d'acide trifluoroacétique, garde la solution 2 h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, triture le résidu avec de l'éther et sèche. On obtient ainsi 1,6 g (100%) de trifluoroacétate de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 252° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%).

$C_{35}H_{57}O_8N_9S,CF_3COOH$ (878,0)	Calc. C 50,5	H 6,7	S 3,6	F 6,5%
	Tr. „ 50,1	„ 6,7	„ 3,6	„ 6,9%

On reprend le produit dans 100 ml d'eau, agite 1 h à temp. ordinaire, et obtient une solution épaisse que l'on amène à pH 9–10 par NaOH 1N. Il se forme alors un précipité floconneux qui est essoré et lavé par l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage au vide poussé sur KOH, on obtient 1,1 g (78%) de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 230° (déc.). $E_T^0 = 0,65$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{35}H_{57}O_8N_9S$ (764,0)	Calc. C 55,0	H 7,5	O 16,8	N 16,5	S 4,2%
	Tr. „ 55,1	„ 7,8	„ 17,3	„ 16,3	„ 4,2%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-5). On dissout 4,62 g (8,00 mmoles) de

N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrasid (IV-9) dans un mélange, refroidi à -5° , de 16 ml de HCl 2N et 60 ml de diméthylformamide, ajoute 9,6 ml de NaNO_2 1N, garde 8 min à -5° , ajoute 5,6 ml (40 mmoles) de triéthylamine, 3,2 g (8,5 mmoles) d'acétate de glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide (III-22) et 20 ml de diméthylformamide. On agite 4 h à 0° puis laisse reposer 2 j à temp. ordinaire. On éloigne le solvant au vide à 60° puis sèche au vide poussé, triture le résidu dans l'éther, filtre, sèche, reprend le solide par 150 ml d'eau à 0° , amène le pH à 3 par HCl 1N, essore l'insoluble et le lave à l'eau. On purifie le produit obtenu, soit en le dissolvant dans de l'eau contenant 1 équivalent de triéthylamine puis en le précipitant par acidification à pH 3 au moyen de HCl 1N, soit en le dissolvant dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau, en concentrant au vide à moitié du volume et en le précipitant par addition d'un excès d'eau. Dans les 2 cas on obtient, avec un rendement de 62–65%, le N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -34,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{\lambda} = 0,6$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_{11}\text{N}_8\text{S}$ (865,0)	Calc. C 55,5	H 7,5	O 20,4	N 13,0	S 3,7%
	Tr. „ 55,2	„ 7,7	„ 20,1	„ 12,8	„ 3,8%

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met- $\text{NH}_2 \cdot \text{CF}_3\text{COOH} = \text{L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (VII-6)}$. On dissout 4,2 g (4,85 mmoles) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-5) dans 100 ml d'acide trifluoracétique, garde la solution $1\frac{1}{2}$ h à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide, triture dans l'éther, essore, lave à l'éther et sèche au vide poussé en présence de KOH. On obtient ainsi 4,2 g (100%) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° env., (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -21,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 0,9$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{\lambda} = 0,6$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_9\text{N}_8\text{S}, \text{CF}_3\text{COOH}$ (879,0)	Calc. C 50,4	H 6,6	N 12,8	S 3,6	F 6,5%
	Tr. „ 50,5	„ 6,7	„ 12,9	„ 3,7	„ 7,1%

Pour l'activité biologique, cf. tableau II ou III.

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-OH = N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthionine (VII-7). On dissout 1,6 g (2,76 mmoles) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrasid (IV-9) dans un mélange refroidi à -5° de 25 ml de diméthylformamide et 5,5 ml de HCl 2N, ajoute 3 ml de NaNO_2 1N puis, après 10 min à -5° , 1,15 ml (8,2 mmoles) de triéthylamine, 0,88 g (2,76 mmoles) de glycyL-L-leucyl-L-méthionine (III-23) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, lave avec de l'éther, sèche, reprend le solide par 100 ml d'eau froide, ajoute un peu de triéthylamine pour dissoudre, filtre, acidifie le filtrat à pH 1 env. par HCl 1N, filtre du précipité formé, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient 0,90 g (37%) de produit, qui est purifié par recristallisation de tétrahydrofurane/éther. On obtient ainsi 0,66 g (27%) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthionine de F. 190° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -33,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $-32^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^{\lambda} = 0,61$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{O}_{12}\text{N}_7\text{S}$ (866,0)	Calc. C 55,4	H 7,3	O 22,1	N 11,3	S 3,7%
	Tr. „ 55,2	„ 7,7	„ 22,2	„ 11,5	„ 3,6%

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-OH $\cdot \text{CF}_3\text{COOH} = \text{L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthionine, trifluoracétate (VII-8)}$. On dissout 0,55 g (0,63 mmole) d'heptapeptide protégé (VII-7) dans de l'acide trifluoracétique, garde $1\frac{1}{4}$ h à 25° , évapore, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche au vide en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,50 g (90%) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthionine de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -30^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^{\lambda} = 0,62$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{O}_{10}\text{N}_7\text{S} \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$ (879,9)	Calc. C 50,6	H 6,4	N 11,2	S 3,6	F 6,5%
	Tr. „ 50,6	„ 6,8	„ 11,3	„ 3,6	„ 4,5%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau I.

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met(O)-NH₂ = *N*-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninesulfoxyde-amide (VII-9). On dissout 0,9 g (1,55 mmole) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrasid (IV-9) dans un mélange refroidi à -5° de 20 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 2N, ajoute 1,6 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10-12 min à -5°, 0,85 ml (6 mmoles) de triéthylamine, 0,52 g (1,55 mmole) de glycyl-L-leucyl-L-méthioninesulfoxyde-amide (III-26) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche, reprend le solide par 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, filtre, acidifie le filtrat à pH 1 env. par HCl 1N, filtre du précipité formé, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient ainsi 0,23 g (17%) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninesulfoxyde-amide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); -18,5° ± 1° ($c = 1$; diméthylformamide). $E_f^{\lambda} = 0,66$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{40}H_{64}O_{12}N_8S$	Calc.	C 54,6	H 7,3	O 21,8	N 12,7	S 3,6%
(881,1)	Tr.	,, 54,5	,, 7,6	,, 21,6	,, 12,5	,, 3,3%

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met(O)-NH₂ · CF₃COOH = *L*-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninesulfoxyde-amide, trifluoracétate (VII-10). On dissout 0,19 g (0,216 mmole) de l'heptapeptide protégé (VII-9) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore, triture dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide, et obtient 0,183 g (95%) de trifluoracétate de *L*-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninesulfoxyde-amide de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -21,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^{\lambda} = 0,62$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{35}H_{56}O_{10}N_8,CF_3COOH$	Calc.	C 49,7	H 6,4	N 12,6	S 3,6	F 6,4%
(895,0)	Tr.	,, 49,1	,, 6,5	,, 13,3	,, 3,8	,, 5,8%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau 1.

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nle-NH₂ = *N*-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide (VII-11). On dissout 0,87 g (1,5 mmole) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrasid (IV-9) dans un mélange refroidi à -5° de 20 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 2N, ajoute 1,6 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10-12 min à -5°, 0,85 ml (6 mmoles) de triéthylamine, 0,45 g (1,5 mmole) de glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide (III-29) et 8 ml de diméthylformamide. On agite 7 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche, reprend le solide par 40 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, filtre, acidifie le filtrat à pH 1 env. par HCl 1N, filtre du précipité formé, lave à l'eau, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient ainsi 0,70 g (55%) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide de F. 255° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); -31° ± 1° ($c = 1$; diméthylformamide). $E_f^{\lambda} = 0,64$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{41}H_{66}O_{11}N_8$	Calc.	C 58,2	H 7,8	O 20,7	N 13,2%
(847,0)	Tr.	,, 58,0	,, 7,9	,, 20,7	,, 13,2%

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nle-NH₂ · CF₃COOH = *L*-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide, trifluoracétate (VII-12). On dissout 0,60 g (0,71 mmole) de l'heptapeptide protégé (VII-11) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore, triture dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther puis avec de l'acétone, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide, et obtient 0,58 g (95%) de trifluoracétate de *L*-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-norleucinamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -33,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^{\lambda} = 0,57$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{36}H_{58}O_9N_8,CF_3COOH$	Calc.	C 52,9	H 6,9	N 13,1	F 6,6%
(860,9)	Tr.	,, 53,2	,, 7,3	,, 13,6	,, 5,0%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau I.

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nva-NH₂ = *N*-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-norvalinamide (VII-13). On dissout 1,36 g (2,34 mmoles) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-hydrasid (IV-9) dans un mélange refroidi

à -5° de 20 ml de diméthylformamide et 4,5 ml HCl 2N, ajoute 2,4 ml de NaNO_2 1N, puis, après 10 min à -5° , 1,26 ml (9 mmoles) de triéthylamine, 0,67 g (2,34 mmoles) de glycyL-L-leucyl-L-norvalinamide (III-32) et 8 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche, reprend le solide par 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, filtre, acidifie le filtrat à pH 1 env. par HCl 1N, filtre du précipité formé, lave à l'eau, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient ainsi 1,16 g (59%) de N-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-norvalinamide de F. 255° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-29,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{270}^{25} = 0,63$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_{40}\text{H}_{84}\text{O}_{11}\text{N}_8$ (833,0)	Calc. C 57,5 Tr. ,, 57,4	H 7,7 ,, 8,0	O 21,1 ,, 20,8	N 13,4% ,, 13,4%
--	-----------------------------	-----------------	-------------------	---------------------

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Nva- $\text{NH}_2 \cdot \text{CF}_3\text{COOH} = \text{L-Aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-norvalinamide, trifluoracétate (VII-14)}$. On dissout 1,05 g (1,25 mmole) de l'heptapeptide protégé (VII-13) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° $1\frac{1}{4}$ h, évapore, triture dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther puis avec de l'acétone, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient 1,0 g (95%) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-norvalinamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{270}^{25} = 0,6$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_9\text{N}_8, \text{CF}_3\text{COOH}$ (847,0)	Calc. C 52,5 Tr. ,, 52,0	H 6,8 ,, 7,1	N 13,2 ,, 13,5	F 6,7% ,, 4,1%
---	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------

Pour l'activité biologique, cf. Tableau I.

CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Ile-Gly-Leu-Met- $\text{NH}_2 = \text{N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N}^\epsilon\text{-CTB-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-15)}$. On dissout 0,545 g (1 mmole) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N $^\epsilon$ -CTB-L-lysyl-hydrazide (III-37) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO_2 1N, puis, après 10-12 min à -5° , 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 0,432 g (1 mmole) de L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 15 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, triture le résidu avec de l'éther, filtre, sèche, reprend le solide dans 50 ml d'eau froide, acidifie à pH 2 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave à l'eau, redissout l'insoluble en chauffant à reflux dans un mélange de 25 ml de tétrahydrofurane et 5 ml d'eau, verse la solution dans 100 ml d'eau contenant 0,5 ml de HCl 1N, évapore le tétrahydrofurane au vide à 30° , refroidit à 0° , filtre, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide et obtient ainsi 0,49 g (52%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N $^\epsilon$ -CTB-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -56,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{270}^{25} = 1,04$ Glu; $E_{270}^{25} = 1,0$ His (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{O}_{12}\text{N}_9\text{S}$ (944,2)	Calc. C 54,7 Tr. ,, 54,5	H 8,2 ,, 8,3	O 20,4 ,, 20,0	N 13,4 ,, 13,1	S 3,4% ,, 3,4%
--	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

H-Pro-Ser-Lys-Ile-Gly-Leu-Met- $\text{NH}_2 \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH} = \text{L-Prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (VII-16)}$. On dissout 0,40 g (0,42 mmole) de l'heptapeptide protégé (VII-15) dans de l'acide trifluoracétique, garde $1\frac{1}{2}$ h à 25° , évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave à l'éther, à l'acétone, puis de nouveau à l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide, on obtient 0,37 g (90%) de di-trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-isoleucyl-glycyL-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 150° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{270}^{25} = 1,0$ Glu; $E_{270}^{25} = 1,0$ His (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$\text{C}_{33}\text{H}_{61}\text{O}_8\text{N}_9\text{S}, 2\text{CF}_3\text{COOH}$ (972,0)	Calc. C 45,7 Tr. ,, 43,9	H 6,5 ,, 6,5	S 3,3 ,, 3,3	F 11,8% ,, 13,0%
--	-----------------------------	-----------------	-----------------	---------------------

L'activité biologique sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH_2)-Ala-Phe-OMe = N-Benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-N $^\epsilon$ -CTB-L-lysyl-L-asparaginyL-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (VII-17). On dissout 0,85 g (1,3 mmole) de N-benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-N $^\epsilon$ -CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-34) dans un mélange, refroidi à -5° , de 4,5 ml de HCl 1N et 11 ml de diméthylformamide, ajoute 1,35 ml de NaNO_2 1N puis, après 10 min à -5° , 0,45 ml (3,2 mmoles) de triéthylamine,

0,48 g (1,32 mmole) de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-11) et 7 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans l'éther, essore et sèche. On suspend ensuite le produit solide dans 25 ml d'eau à 0°, amène le pH à 2 env. au moyen d'HCl 1N, essore, lave à l'eau et sèche au vide poussé sur NaOH. On obtient 0,50 g (39%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 145° (déc.). On recrystallise à partir de 10 ml de méthanol chaud par addition d'un volume égal d'éther. On obtient ainsi 0,28 g (22%) de produit de F. 160° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -54^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,78$ Try; $E_{5,8}^d = 0,58$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{48}H_{67}O_{13}N_9$ (978,1)	Calc. C 58,9 H 6,9 O 21,2 N 12,9%
Tr. „	„ 58,6 „ 7,2 „ 21,2 „ 12,9%

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-NH-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrazide (VII-18)*. On dissout 193 mg (0,198 mmole) d'ester heptapeptidique (VII-17) dans 8 ml de méthanol chaud, refroidit à 0°, ajoute 1 ml d'hydrate d'hydrazine et garde le mélange 20 h à 0°. On évapore au vide entre 0° et 5°, ajoute du benzène, évapore au vide et répète l'opération deux fois. On sèche au vide poussé le produit solide, puis le recrystallise en ajoutant 30 ml d'éther à sa solution dans 17 ml de méthanol bouillant. Après refroidissement à -20° , filtration, lavage à l'éther et séchage au vide, on obtient 130 mg (67%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrazide de F. 190–200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -60,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^o = 0,63$ Try; $E_{5,8}^o = 0,5$ Try (révélation par chlore et Folin); $E_{1,9}^d = 1,01$ Try; $E_{5,8}^d = 0,43$ His (révélation par ninhydrine, chlore et Folin).

$C_{47}H_{67}O_{12}N_{11}$ (978,1)	Calc. C 57,7 H 6,9 O 19,6 N 15,8%
Tr. „	„ 57,4 „ 7,5 „ 19,9 „ 15,2%

Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-OMe = *L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (VII-19)*. On dissout 2,22 g (4 mmoles) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-48) dans un mélange, refroidi à -5° , de 14 ml de HCl 1N et 35 ml de diméthylformamide, ajoute 4,2 ml de NaNO₂ 1N puis, après 10 min à -5° , 1,4 ml (10 mmoles) de triéthylamine, 1,5 g (4,1 mmoles) de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-11) et 15 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 20 h à temp. ordinaire, évapore au vide à 60°, triture le résidu dans de l'éther, essore et sèche. On suspend ensuite le solide dans 40 ml d'eau à 0°, amène le pH à 2 env. par HCl 1N, lave à l'eau et sèche en présence de NaOH au vide poussé. On obtient 0,83 g (23%) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 175° (déc.). On recrystallise à partir de 40 ml de méthanol chaud, par addition d'un volume d'éther et obtient 0,65 g (18%) de produit de F. 180° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -62,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-36^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^d = 0,82$ Try; $E_{5,8}^d = 0,67$ His (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{41}H_{61}O_{13}N_9$ (888,0)	Calc. C 55,5 H 6,9 O 23,4 N 14,2%
Tr. „	„ 55,2 „ 7,4 „ 23,6 „ 14,3%

Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-NH-NH₂ = *L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrazide (VII-20)*. On dissout 517 mg (0,58 mmole) de l'ester heptapeptidique (VII-19) dans 25 ml de méthanol chaud, refroidit à 0°, ajoute 3 ml d'hydrate d'hydrazine, et garde le mélange 20 h à 0°. On évapore au vide entre 0° et 5°, ajoute du benzène, évapore le solvant au vide et répète la même opération deux fois. Après séchage au vide poussé, on recrystallise le produit solide par dissolution dans 120 ml de méthanol bouillant, addition de 150 ml d'éther, refroidissement à -20° , filtration et lavage à l'éther. Après séchage, on obtient 360 mg (70%) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrazide de F. 235° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -69,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^o = 0,61$ Try; $E_{5,8}^o = 0,5$ Try (révélation par chlore et Folin); $E_{1,9}^d = 1,03$ Try; $E_{5,8}^d = 0,55$ His (révélation par ninhydrine, chlore et Folin).

$C_{40}H_{61}O_{12}N_{11}$ (888,0)	Calc. C 54,0 H 6,9 O 21,6 N 17,3%
Tr. „	„ 53,6 „ 7,5 „ 21,4 „ 17,1%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-OMe = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (VII-21)*. On dissout 2,25 g (4,24 mmoles) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrazide (IV-36) dans un mélange refroidi à -5° de 15 ml de diméthylformamide, 13 ml HCl 1N; ajoute 4,5 ml NaNO₂ 1N, garde le mélange 15 min à -5° , ajoute ensuite 1,3 ml (9,3 mmoles) de triéthylamine puis 1,2 g (3,3 mmoles) de L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle (III-11) et 20 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche au vide, suspend dans 50 ml d'eau à 0° , acidifie à pH 1-2 par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 1,57 g (55%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalaninate de méthyle de F. 180° . $[\alpha]_D^{22} = -64^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $-43^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; diméthylformamide). $E_{1,9}^2 = 0,27$ Try; $E_{6,8}^2 = 0,8$ Try (révélation par chlore seulement).

$C_{43}H_{59}O_{11}N_8$	Calc. C 59,8	H 6,8	O 20,4	N 13,0%
(863,0)	Tr. ,, 59,4	,, 6,9	,, 20,4	,, 13,3%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-NH-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrazide (VII-22)*. On dissout 1,4 g (1,62 mmole) de l'ester méthylique correspondant (VII-21) dans 50 ml de méthanol chaud, refroidit à temp. ordinaire, ajoute 5 ml d'hydrate d'hydrazine, garde le mélange 25 h à temp. ordinaire, filtre le produit cristallin formé, lave avec du méthanol et de l'éther, sèche au vide poussé en présence de H₂SO₄ conc. et obtient ainsi 1,12 g (80%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-hydrazide de F. 230° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -72^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%); $E_{1,9}^2 = 0,62$ Try; $E_{6,8}^2 = 0,8$ Try (révélation par chlore et Folin).

$C_{42}H_{58}O_{10}N_{10} + H_2O$	Calc. C 57,3	H 6,9	O 20,0	N 15,9%
(863,0 + 18,0)	Tr. ,, 57,0	,, 7,0	,, 19,9	,, 15,6%

c) Octapeptides

CTB-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-Gly-NH₂ = *N-CTB-L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide (VIII-1)*. On dissout 0,88 g (1,52 mmole) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-hydrazide (IV-9) dans un mélange refroidi à -5° de 20 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 2N, ajoute 1,6 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10-12 min à -5° , 0,85 ml (6 mmoles) de triéthylamine, 0,57 g (1,52 mmole) de glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide (IV-22) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche, reprend le solide dans 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, filtre, acidifie le filtrat à pH 1 env. par HCl 1N, filtre du précipité formé, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient ainsi 0,57 g (40%) de *N*-CTB-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -39^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-25,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_{1,9}^2 = 0,64$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{42}O_{67}O_{12}N_9S$	Calc. C 54,8	H 7,3	O 20,8	N 13,7	S 3,5%
(922,0)	Tr. ,, 54,5	,, 7,9	,, 20,4	,, 13,8	,, 3,4%

H-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-Gly-NH₂ · CF₃COOH = *L-Aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide, trifluoracétate (VIII-2)*. On dissout 0,48 g (0,52 mmole) de l'octapeptide protégé (VIII-1) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25° , évapore, triture dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther puis avec de l'acétone, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient 0,46 g (95%) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthionyl-glycinamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -27,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^2 = 0,63$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{37}H_{58}O_{16}N_9S,CF_3COOH$	Calc. C 50,0	H 6,5	N 13,5	S 3,4	F 6,1%
(936,0)	Tr. ,, 49,9	,, 6,5	,, 14,3	,, 3,4	,, 5,4%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau I.

CTB-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*^α-CTB-*N*^ε-CTB-L-Lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VIII-3). On dissout 0,33 g (0,7 mmole) de *N*^α-CTB-*N*^ε-CTB-L-lysinate de *p*-nitrophényle (I-16) dans un mélange de 10 ml de diméthylformamide, 0,5 ml d'eau, 0,44 g (0,5 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6) et 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine. On agite 3 j à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, sèche au vide poussé, triture dans l'éther, essore, sèche, reprend par 25 ml d'eau, amène le pH à 9–10 au moyen de triéthylamine pour dissoudre, puis acidifie à pH 2 environ à l'aide d'HCl 1N. On essore le précipité, lave par l'eau et sèche. On obtient 0,32 g (59%) de *N*^α-CTB-*N*^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -38,5^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 1; acide acétique à 95%). $E_f^p = 0,85$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{51}H_{84}O_{14}N_{10}S$	Calc. C 56,0	H 7,8	O 20,2	N 12,8	S 2,9%
(1093,3)	Tr. „ 55,9	„ 8,0	„ 20,3	„ 12,9	„ 3,0%

H-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (VIII-4). On dissout 0,25 g (0,23 mmole) de l'octapeptide protégé (VIII-3) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 h à temp. ordinaire, évapore au vide, triture dans de l'éther, essore, lave par l'éther, sèche et obtient 0,258 g (100%) de di-trifluoracétate de L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -26,5^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 1; acide acétique à 95%). $E_f^p = 0,85$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{41}H_{68}O_{10}N_{10}S \cdot 2CF_3COOH$	Calc. C 48,2	H 6,3	S 2,9	F 10,2%
(1121,2)	Tr. „ 47,8	„ 6,5	„ 3,0	„ 8,8%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

CTB-Pro-Ser-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VIII-5). On dissout 0,35 g (1,1 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrasid (II-20) dans un mélange refroidi à -5° de 4 ml de HCl 1N et 10 ml de diméthylformamide, ajoute 1,15 ml de NaNO₂ 1N puis, après 10 min d'agitation à -5°, 0,42 ml (3 mmole) de triéthylamine, 0,776 mg (1,0 mmole) de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée de façon identique à partir de 0,35 g (1,1 mmole) de dipeptide-hydrasid II-20, agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide à 60°, reprend le résidu dans 40 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, redissout le solide dans un mélange porté à reflux de 100 ml de tétrahydrofurane et 5 ml d'eau, verse la solution dans 150 ml d'eau à 0° contenant 1 ml de HCl 1N, refroidit à 0°, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,4 g (43%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -54,0^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 1; acide acétique à 95%). $E_f^p = 0,6$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{44}H_{71}O_{11}N_9S$	Calc. C 56,6	H 7,7	O 18,9	N 13,5	S 3,4%
(934,1)	Tr. „ 56,5	„ 7,8	„ 18,6	„ 13,4	„ 3,6%

H-Pro-Ser-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (VIII-6). On dissout 0,32 g (0,34 mmole) de l'octapeptide protégé (VIII-5) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1¼ h à 25°, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient 0,27 g (90%) de trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -49^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 1; acide acétique à 95%). $E_f^p = 0,68$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{39}H_{69}O_9N_9S \cdot CF_3COOH$	Calc. C 52,0	H 6,8	S 3,4	F 6,0%
(948,1)	Tr. „ 51,8	„ 6,7	„ 3,4	„ 6,3%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VIII-7). On dissout 0,35 g (1,5 mmole) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-hydrazide (I-33) dans un mélange refroidi à -5° de 5 ml de HCl 1N et 12 ml de diméthylformamide, ajoute 1,55 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5° , 0,49 ml (3,5 ml) de triéthylamine, 1,1 g (1,25 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,35 ml (2,5 mmole) de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° , ajoute une solution d'azide préparée de façon identique à partir de 0,35 g (1,5 mmole) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-hydrazide (I-33), agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant au vide à 60° , reprend le résidu par 50 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, reprend l'insoluble par 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,91 g (75%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -36,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{\lambda}^1 = 0,2$ Try (révélation par chlore seulement).

$C_{47}H_{87}O_{11}N_9S$	Calc. C 58,4	H 7,0	O 18,2	N 13,0	S 3,3%
(966,1)	Tr. „ 58,0	„ 7,4	„ 18,4	„ 13,3	„ 3,4%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

d) Nonapeptides

CTB-Pro-Ser-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-1). On dissout 174 mg (0,55 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20) dans un mélange refroidi à -5° de 6 ml de diméthylformamide et de 2 ml HCl 1N. On ajoute 0,6 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min, 0,21 ml (1,5 mmole) de triéthylamine, 440 mg (0,5 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 8 ml de diméthylformamide. On agite 7 h à 0° , laisse reposer 1 nuit à temp. ordinaire, ajoute une solution d'azide préparée à partir de 87 mg (0,27 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-hydrazide (II-20), dans les conditions décrites ci-dessus, garde le mélange 7 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture dans l'éther, essore, sèche, reprend par 30 ml d'eau à 0° , amène le pH à 2-3 par HCl 1N, garde le mélange 2 h à 0° , essore le précipité, lave par l'eau et sèche. On obtient ainsi 370 mg (74%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -56,6^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{\lambda}^1 = 0,53$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{48}H_{76}O_{14}N_{10}S$	Calc. C 54,9	H 7,3	O 21,4	N 13,4	S 3,0%
(1049,2)	Tr. „ 55,1	„ 7,7	„ 21,1	„ 13,6	„ 2,9%

H-Pro-Ser-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *L*-Prolyl-L-séryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (IX-2). On dissout 0,30 g (0,286 mmole) de nonapeptide protégé (IX-1) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 h à temp. ordinaire, évapore le solvant, triture le résidu dans l'éther, essore, lave par de l'éther, du tétrahydrofurane, de l'acétone et enfin de l'éther, sèche et obtient 0,274 g (90%) de trifluoracétate de *L*-prolyl-L-séryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -46^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{\lambda}^1 = 0,53$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{43}H_{83}O_{12}N_{10}S \cdot CF_3COOH$	Calc. C 50,8	H 6,6	N 13,2	S 3,0	F 5,4%
(1063,2)	Tr. „ 50,2	„ 6,7	„ 13,3	„ 3,0	„ 5,8%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-3). On dissout 0,545 g (1 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-37) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10-12 min à -5° , 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 0,764 g (1 mmole)

de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2) 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide à 60°, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche, reprend le solide obtenu par 50 ml d'eau froide, ajoute HCl 1N jusqu'à pH 2 env., agite, filtre, lave avec de l'eau, redissout l'insoluble en le chauffant à reflux dans un mélange de 120 ml de tétrahydrofurane et de 10 ml d'eau, verse la solution obtenue dans 150 ml d'eau froide contenant 0,5 ml de HCl 1N, évapore le tétrahydrofurane au vide à 30°, refroidit à 0°, filtre, lave à l'eau, sèche à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide et obtient 0,74 g (64%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -49,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_{1,9}^d = 1,0$ Try; $E_{5,8}^d = 0,74$ His (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$C_{55}H_{91}O_{14}N_{11}S$ (1162,4)	Calc. C 56,8	H 7,9	O 19,3	N 13,3	S 2,8%
	Tr. „ 56,5	„ 8,1	„ 19,1	„ 13,6	„ 2,7%

H-Pro-Ser-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoroacétate (IX-4). On dissout 0,65 g (0,56 mmole) de nonapeptide protégé (IX-3) dans de l'acide trifluoroacétique, garde à 25° 1¹/₂ h, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de NaOH solide, on obtient 0,60 g (90%) de di-trifluoroacétate de L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 215° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; ac. trifluoroacétique à 95%); $-41^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^o = 0,88$ ry; $E_{1,9}^o = 1,1$ Try; $E_{5,8}^o = 0,85$ His (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$C_{45}H_{75}O_{10}N_{11}S_2 \cdot 2CF_3COOH$ (1190,3)	Calc. C 49,4	H 6,5	S 2,7	F 9,6%
	Tr. „ 49,0	„ 6,3	„ 3,0	„ 9,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-(CTB-Pro-Ser)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^e-(N-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-5). On dissout 0,62 g (0,85 mmole) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-(N-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-hydrazide (III-51) dans un mélange refroidi à -5° de 4 ml de HCl 1N et 12 ml de diméthylformamide, ajoute 0,9 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute 0,5 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine, 0,76 g (1 mmole) de trifluoroacétate de L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 10 ml de diméthylformamide. Après agitation de 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, on évapore à 60° au vide, suspend le résidu dans 50 ml d'eau à 0°, acidifie à pH 2 env. avec HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, redissout l'insoluble dans un mélange de 10 ml de tétrahydrofurane et 1 ml d'eau, verse la solution dans 120 ml d'eau froide contenant 1 ml de HCl 1N, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau, sèche au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,36 g (31,5%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-(N-CTB-L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200-210° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,86$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{63}H_{103}O_{17}N_{13}S$ (1346,6)	Calc. C 56,2	H 7,7	O 20,2	N 13,5	S 2,4%
	Tr. „ 55,8	„ 8,0	„ 19,9	„ 14,0	„ 2,5%

H-Pro-Ser-(H-Pro-Ser)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-N^e-(L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoroacétate (IX-6). On dissout 0,29 g (0,215 mmole) de nonapeptide protégé (IX-5) dans de l'acide trifluoroacétique, garde à 25° 1¹/₄ h, évapore le solvant, triture le résidu avec de l'éther, de l'acétone et à nouveau avec de l'éther, sèche au vide poussé en présence de NaOH solide et obtient 0,28 g (94%) de di-trifluoroacétate de L-prolyl-L-séryl-N^e-(L-prolyl-L-séryl)-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^o = 0,85$ Try (révélation par chlore et Folin).

$C_{53}H_{87}O_{13}N_{13}S_2 \cdot 2CF_3COOH$ (1374,5)	Calc. C 49,7	H 6,5	S 2,3	F 8,3%
	Tr. „ 49,2	„ 6,3	„ 2,6	„ 8,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-Nle-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-nor-leucyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-7). On dissout 320 mg (0,74 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrazide (III-39) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5° , 0,33 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 535 mg (0,70 mmole) de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,1 ml (0,7 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° , ajoute une solution d'azide préparée d'une façon identique à partir de 180 mg (0,42 mmole) de tripeptide-hydrazide (III-39), agite 6 h à 0° puis une nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche, suspend le solide obtenu dans 80 ml d'eau à 0° , amène à pH 1 env. par HCl 1N, filtre, lave avec de l'eau, redissout le produit dans un mélange bouillant de 100 ml de tétrahydrofurane et 10 ml d'eau, verse la solution obtenue dans 300 ml d'eau à 0° contenant 2 ml de HCl 1N, filtre le solide formé, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,52 g (71%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 270° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -56^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,64$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{50}H_{82}O_{12}N_{10}S$	Calc. C 57,3	H 7,9	O 18,3	N 13,4	S 3,1%
(1047,3)	Tr. „ 57,0	„ 8,2	„ 18,6	„ 13,5	„ 3,1%

H-Pro-Ser-Nle-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *L*-Prolyl-L-séryl-L-nor-leucyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (IX-8). On dissout 0,40 g (0,38 mmole) de nonapeptide protégé (IX-7) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1 $\frac{1}{4}$ h, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre avec de l'éther, triture ensuite dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,38 g (94%) de trifluoracétate de *L*-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -46^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,67$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{45}H_{74}O_{10}N_{10}S \cdot CF_3COOH$	Calc. C 53,1	H 7,1	S 3,0	F 5,4%
(1061,2)	Tr. „ 52,5	„ 7,0	„ 3,1	„ 6,1%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-Nva-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-nor-valyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-9). On dissout 308 mg (0,74 mmole) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrazide (III-41) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5° , 0,33 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 535 mg (0,70 mmole) de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,1 ml (0,7 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° , ajoute une solution d'azide préparée d'une façon identique à partir de 180 mg (0,43 mmole) de tripeptide-hydrazide (III-41), agite 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche, suspend le solide dans 80 ml d'eau à 0° , amène le pH à 1 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, redissout le produit dans un mélange bouillant de 100 ml de tétrahydrofurane et 15 ml d'eau, verse la solution obtenue dans 400 ml d'eau froide contenant 2 ml de HCl 1N, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche au vide poussé à 45° en présence de KOH solide et obtient 0,40 g (55%) de *N*-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 265° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -39^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,66$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{49}H_{80}O_{12}N_{10}S$	Calc. C 57,0	H 7,8	O 18,6	N 13,5	S 3,1%
(1033,3)	Tr. „ 56,5	„ 8,0	„ 19,2	„ 13,2	„ 3,1%

H-Pro-Ser-Nva-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *L*-Prolyl-L-séryl-L-nor-valyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (IX-10). On dissout 0,31 g (0,30 mmole) de nonapeptide protégé (IX-9) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1 h, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave

avec de l'éther, triture ensuite dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,29 g (92%) de trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 230° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -47^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^o = 0,66$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{44}H_{72}O_{10}N_{10}S,CF_3COOH$ (1047,2)	Calc. C 52,8 Tr. „ 52,5	H 7,0 „ 7,0	S 3,1 „ 3,1	F 5,4% „ 6,0%
--	----------------------------	----------------	----------------	------------------

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-11)*. On dissout 342 mg (0,74 mmole) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (II-22) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5°, 0,33 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 615 mg de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (1,4 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis une nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée de façon identique, à partir de 222 mg (0,48 mmole) de dipeptide-hydrazide (II-22), agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche, suspend le solide dans env. 100 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1-2 par HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,51 g (61%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -28,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^o = 0,53$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{58}H_{87}O_{14}N_{11}S$ (1194,4)	Calc. C 58,3 Tr. „ 58,0	H 7,3 „ 7,5	O 18,8 „ 18,6	N 12,9 „ 12,5	S 2,7% „ 2,5%
---	----------------------------	----------------	------------------	------------------	------------------

Bz-Pyr-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide trifluoracétate (IX-12)*. On dissout 0,43 g (0,36 mmole) de nonapeptide protégé (IX-11) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1 $\frac{1}{4}$ h, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, ensuite triture dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient 0,40 g (92%) de trifluoracétate de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 210° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^o = 0,6$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{53}H_{70}O_{12}N_{11}S,CF_3COOH$ (1208,3)	Calc. C 54,7 Tr. „ 54,5	H 6,7 „ 6,8	S 2,7 „ 2,7	F 4,7% „ 4,2%
--	----------------------------	----------------	----------------	------------------

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH₂ = *L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-méthioninamide (IX-13)*. On dissout 0,85 g (1,53 mmole) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-48) dans un mélange refroidi à -5° de 12 ml de diméthylformamide et 5 ml HCl 1N, ajoute 1,6 ml de NaNO₂ 1N, agite encore 12 min à -5°, ajoute 0,49 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine, 1,07 g (1,5 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-méthioninamide (V-6), 0,42 ml (3,0 mmoles) de triéthylamine, 20 ml de diméthylformamide et 5 ml d'eau. On agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à sec à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche, reprend par 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1-2 env. par HCl 1N, filtre le produit précipité, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,73 g (42%) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-méthioninamide de F. 240-250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -69,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^o = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{51}H_{70}O_{15}N_{11}S$ (1118,3)	Calc. C 54,8 Tr. „ 54,6	H 7,1 „ 7,4	O 21,5 „ 21,4	N 13,8 „ 13,5	S 2,9% „ 2,8%
---	----------------------------	----------------	------------------	------------------	------------------

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Met-NH₂ · CF₃COOH = L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-méthioninamide, *trifluoracétate* (IX-14). On dissout 0,62 g (0,55 mmole) de nonapeptide protégé (IX-13) dans de l'acide trifluoroacétique, garde 1¹/₄ h à 25°, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, ensuite avec de l'acétone, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,45 g (73%) de trifluoracétate de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-L-méthioninamide de F. 180° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -63,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^d = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

C ₄₆ H ₇₁ O ₁₃ N ₁₁ S,CF ₃ COOH	Calc. C 50,8	H 6,4	S 2,8	F 5,0%
(1132,2)	Tr. ,, 50,4	,, 6,3	,, 2,8	,, 5,3%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau I.

CTB-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IX-15). On dissout 448 mg (1 mmole) de N-CTB-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (II-27) dans un mélange, refroidi à -5°, de 4 ml de HCl 1N et 10 ml de diméthylformamide, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, ajoute dans l'ordre 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 879 mg (1 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,28 ml (2 mmoles) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide. On agite 4 h à 0°, garde le mélange une nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide (préparée par dissolution de 225 mg (0,5 mmole) de N-CTB-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (II-27) dans 5 ml de diméthylformamide et 2 ml de HCl 1N, addition de 0,53 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,21 ml de triéthylamine) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 8 h à 0°, laisse 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, sèche, reprend par 40 ml d'eau, amène à pH 3 par HCl 1N, agite, filtre, lave à l'eau, sèche sur NaOH au vide poussé et obtient 864 mg (73%) de N-CTB-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -37,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^d = 0,88$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

C ₅₄ H ₈₉ O ₁₆ N ₁₁ S	Calc. C 55,0	H 7,6	O 21,7	N 13,1	S 2,7%
(1180,4)	Tr. ,, 54,8	,, 8,1	,, 21,4	,, 13,0	,, 2,6%

H-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, *di-trifluoracétate* (IX-16). On dissout 0,75 g (0,63 mmole) de nonapeptide protégé (IX-15) dans l'acide trifluoroacétique, garde 1 h à 25°, évapore au vide; le résidu est trituré successivement dans l'éther, le tétrahydrofurane et l'acétone, puis séché à 40° au vide poussé en présence de NaOH. On obtient ainsi 0,73 g (95%) de di-trifluoracétate de L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -31,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^d = 0,88$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

C ₄₄ H ₇₃ O ₁₂ N ₁₁ S,2CF ₃ COOH	Calc. C 47,7	H 6,3	S 2,7	F 9,4%
(1208,2)	Tr. ,, 48,0	,, 6,7	,, 2,8	,, 9,2%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

e) Décapeptides

CTB-Ala-Phe-Ala-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (X-7). On dissout 0,51 g (1,2 mmole) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-hydrazide (III-2) dans un mélange refroidi à -5° de 4 ml de HCl 1N et de 10 ml de diméthylformamide, ajoute 1,25 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 0,88 g (1 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,28 ml (2 mmoles) de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée de façon identique à partir de 0,51 g (1,2 mmole) de tripeptide-hydrazide (III-2), agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans 80 ml

d'eau, acidifiée à pH 1 par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, redissout le solide par addition de triéthylamine à sa suspension dans 80 ml d'eau froide, amène ensuite à pH 1 env. par HCl 1N, filtre le solide obtenu et le lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on obtient 0,63 g (54%) de N-CTB-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -39,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^i = 0,53$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{55}H_{83}O_{14}N_{11}S$	Calc.	C 57,3	H 7,3	O 19,4	N 13,4	S 2,8%
(1154,4)	Tr.	.. 57,0	.. 7,7	.. 19,6	.. 13,5	.. 2,9%

H-Ala-Phe-Ala-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = L-Alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, CF₃COOH (X-2). On dissout 0,51 g (0,44 mmole) de décapeptide protégé (X-1) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on obtient 0,47 g (85%) de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-alanyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^i = 0,54$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{60}H_{75}O_{12}N_{11}S,CF_3COOH$	Calc.	C 53,5	H 6,6	S 2,7	F 4,9%
(1168,3)	Tr.	.. 53,1	.. 6,7	.. 2,8	.. 4,5%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

CTB-Ala-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Alanyl-L-séryl-L-N^e-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (X-3). On dissout 0,9 g (1,05 mmole) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-L-N^e-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (VI-4) dans un mélange refroidi à -5° de 5 ml HCl 1N et 15 ml de diméthylformamide, ajoute 1,1 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute 0,56 ml (4 mmoles) de triéthylamine, 0,45 g (1,05 mmole) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans 50 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, redissout le solide dans un mélange porté à reflux de 150 ml de tétrahydrofurane et 15 ml d'eau, verse la solution obtenue dans 250 ml d'eau froide contenant 1 ml de HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,5 g (38%) de N-CTB-L-alanyl-L-séryl-L-N^e-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -35^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^i = 0,89$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{57}H_{95}O_{16}N_{13}S$	Calc.	C 54,7	H 7,7	O 20,5	N 14,6	S 2,5%
(1250,5)	Tr.	.. 54,4	.. 8,0	.. 20,7	.. 14,9	.. 2,3%

H-Ala-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Alanyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (X-4). On dissout 0,42 g (0,34 mmole) de décapeptide protégé (X-3) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on obtient 0,38 g (87%) de di-trifluoracétate de L-alanyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_j^i = 0,86$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{47}H_{79}O_{12}N_{13}S,2CF_3COOH$	Calc.	C 47,9	H 6,4	S 2,5	F 8,9%
(1278,3)	Tr.	.. 47,3	.. 6,4	.. 2,5	.. 8,3%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CBO-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = N-CBO-L-Glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-L-N^e-CBO-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (X-5). On dissout 741 mg (1 mmole) de N-CBO-L-glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-L-N^e-

CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-12) dans un mélange refroidi à -5° de 18 ml de diméthylformamide, de 4 ml de HCl 1N et 1 ml d'eau, ajoute 1,05 ml de NaNO_2 1N, garde 10 min à -5° , ajoute 0,42 ml (3,0 mmoles) de triéthylamine, 600 mg (0,95 mmole) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-12), 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 370 mg (0,5 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-12) dans un mélange de 9 ml de diméthylformamide, 2 ml de HCl 1N et 0,5 ml d'eau, addition de 0,53 ml de NaNO_2 1N, puis, après 10 min à -5° , de 0,21 ml (1,5 mmole) de triéthylamine et de 10 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 7 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans l'éther, essore, sèche, reprend par 50 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, garde à 0° 3 h, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,13 g (89%) de N-CBO-L-glutaminyL-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 150° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -48,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_g^a = 0,86$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$\text{C}_{65}\text{H}_{91}\text{O}_{15}\text{N}_{13}$	Calc. C 58,2	H 6,8	O 21,5	N 13,5%
(1342,5)	Tr. ,, 58,0	,, 7,1	,, 21,2	,, 13,4%

H-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = L-GlutaminyL-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (X-6). On hydrogène 0,90 g (0,67 mmole) de décapeptide protégé (X-5), dissous dans un mélange de 80 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN, préhydrogéné. Après 5 h d'hydrogénation, on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore la solution à sec au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu successivement dans l'éther, le tétrahydrofurane et l'acétone, puis sèche au vide. On obtient 0,70 g (92%) de L-glutaminyL-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -50^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_g^a = 0,86$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$\text{C}_{49}\text{H}_{79}\text{O}_{14}\text{N}_{13},6\text{H}_2\text{O}$	Calc. C 49,8	H 7,7	O 27,1	N 15,4%
(1074,2 + 108,1)	Tr. ,, 50,2	,, 7,5	,, 26,9	,, 15,1%

L'activité biologique sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

CBO-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN = N-CBO-L-GlutaminyL-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (X-7). On dissout 741 mg (1 mmole) de N-CBO-L-glutaminyL-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-12) dans un mélange, refroidi à -5° , de 18 ml de diméthylformamide, 4 ml de HCl 1N et 1 ml d'eau, ajoute 1,05 ml de NaNO_2 1N, garde 10 min à -5° , ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 800 mg (0,93 mmole) de β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (obtenue avec un rendement de 50% env. par scission de 1 $\frac{1}{2}$ h dans une solution de HBr 2N dans l'acide acétique de N-CBO-(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle (VI-10), évaporation du solvant, trituration dans l'éther, séchage, redissolution dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau, addition de Na_2CO_3 1N jusqu'à pH 9, filtration du produit insoluble formé, lavage à l'eau et séchage) et de 5 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 250 mg (0,33 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-12) dans un mélange de 6 ml de diméthylformamide, 1 ml de HCl 1N et 0,5 ml d'eau, addition de 0,35 ml de NaNO_2 1N, puis, après 10 min à -5° , de 0,1 ml (0,71 mmole) de triéthylamine et de 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans l'éther, essore, sèche, reprend par 50 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, garde 3 h à 0° , filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,42 g (97%) de N-CBO-L-glutaminyL-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle de F. 130° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -45,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_g^a = 0,82$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$\text{C}_{79}\text{H}_{101}\text{O}_{21}\text{N}_{13}$	Calc. C 60,4	H 6,5	O 21,4	N 11,6%
(1568,7)	Tr. ,, 59,8	,, 6,9	,, 21,5	,, 12,0%

H-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH = *L*-Glutaminyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-lysyl-*L*-aspartyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucine (X-8). On hydrogène 1,2 g (0,78 mmole) de décapeptide protégé (X-7), dissous dans un mélange de 80 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon K₂H₆, préhydrogéné. Après 6 h d'hydrogénation, on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu successivement dans l'éther, le tétrahydrofurane et l'acétone, puis sèche. On obtient 780 mg (94%) de *L*-glutaminyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-lysyl-*L*-aspartyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucine de F. 190° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -54,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,85$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{49}H_{78}O_{15}N_{12}$	Calc.	C 54,8	H 7,3	O 22,4	N 15,6%
(1075,2)	Tr.	,, 54,4	,, 7,5	,, 22,4	,, 15,5%

L'activité biologique sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

CTB-Pro-Ser-Asp(NH₂)-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-*L*-Prolyl-*L*-séryl-*L*-asparaginyll-*L*-lysyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide (X-9). On dissout 380 mg (0,58 mmole) de *N*-CTB-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-asparaginyll-*N*⁶-CTB-*L*-lysyl-hydrazide (IV-27) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,6 ml de NaNO₂, puis, après 10 min d'agitation à -5°, 0,35 ml (2,5 mmoles) de triéthylamine, 442 mg (0,58 mmole) de trifluoracétate de *L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide (VI-2), 0,83 ml (0,58 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, sèche au vide, suspend le solide obtenu dans 50 ml d'eau à 0°, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau à pH neutre, redissout le solide dans un mélange porté à reflux de 200 ml de tétrahydrofurane et de 50 ml d'eau, verse la solution dans un mélange refroidi à 0° de 250 ml d'eau et 1 ml HCl 1N, concentre à 1/2 volume, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,35 g (47%) de *N*-CTB-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-asparaginyll-*N*⁶-CTB-*L*-lysyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -51^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,82$ Try (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$C_{59}H_{97}O_{16}N_{13}S$	Calc.	C 55,5	H 7,7	O 20,1	N 14,3	S 2,5%
(1276,5)	Tr.	,, 55,0	,, 7,9	,, 19,9	,, 14,6	,, 2,6%

H-Pro-Ser-Asp(NH₂)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = *L*-Prolyl-*L*-séryl-*L*-asparaginyll-*L*-lysyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide, di-trifluoracétate (X-10). On dissout 0,26 g (0,20 mmole) de décapeptide protégé (X-9) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 h à 25°, évapore ensuite au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, triture ensuite dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,24 g (90%) de di-trifluoracétate de *L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-asparaginyll-*L*-lysyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -39^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,88$ Try (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$C_{49}H_{81}O_{12}N_{13}S_2CF_3COOH$	Calc.	C 48,8	H 6,4	S 2,5	F 8,7%
(1304,4)	Tr.	,, 48,3	,, 6,6	,, 2,7	,, 8,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-*L*-Prolyl-*L*-séryl-*N*⁶-CTB-*L*-lysyl-*L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide (X-11). On dissout 1,1 g (1,25 mmole) de *N*-CTB-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*⁶-CTB-*L*-lysyl-*L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-hydrazide (VI-15) dans un mélange refroidi à -5° de 5 ml de HCl 1N et 15 ml de diméthylformamide, ajoute 1,3 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute 0,56 ml (4 mmoles) de triéthylamine, 0,54 g (1,25 mmole) de *L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucyl-*L*-méthioninamide (IV-25) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans 50 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, le redissout dans un mélange porté à reflux de 200 ml de tétrahydrofurane et 20 ml d'eau, verse la solution obtenue dans 300 ml d'eau froide contenant 1 ml de HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,28 g (18%) de *N*-CTB-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*⁶-CTB-*L*-lysyl-*L*-

asparaginyL-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -49,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,9$ Try (révélation par chlore, isatine et ninhydrine).

$C_{59}H_{97}O_{16}N_{13}S$	Calc. C 55,5	H 7,7	O 20,0	N 14,3	S 2,5%
(1276,5)	Tr. ,, 54,8	,, 7,8	,, 20,4	,, 14,1	,, 2,5%

H-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyL-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (X-12). On dissout 0,21 g (0,16 mmole) de décapeptide protégé (X-11) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on obtient, 0,19 g (89%) de di-trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyL-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -37,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,88$ Try (révélation par chlore, isatine et ninhydrine).

$C_{49}H_{81}O_{12}N_{13}S_2 \cdot 2CF_3COOH$	Calc. C 48,8	H 6,4	S 2,5	F 8,8%
(1304,3)	Tr. ,, 48,2	,, 6,4	,, 2,6	,, 9,0%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (X-13). On dissout 545 mg (1 mmole) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-37) dans un mélange refroidi à -5° de 4 ml de HCl 1N et 10 ml de diméthylformamide, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 879 mg (1 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,28 ml (2 mmoles) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 4 h à 0°, laisse reposer 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide (préparée par dissolution de 280 mg (0,5 mmole) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-37) dans un mélange de 2 ml de HCl 1N et 5 ml de diméthylformamide, addition de 0,53 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,21 ml (1,5 mmole) de triéthylamine) et dilue ensuite par 10 ml de diméthylformamide. On agite 8 h à 0°, laisse 1 nuit à temp. ordinaire, agite encore 5 h à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, triture le résidu solide dans de l'éther, sèche, reprend par 40 ml d'eau, amène à pH 3 par HCl 1N, filtre, lave à l'eau, suspend le produit dans 50 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine jusqu'à pH 10 env., filtre d'un petit insoluble, amène le filtrat à pH 2 par HCl 1N, sépare le précipité obtenu, le lave à l'eau et le sèche au vide poussé en présence de NaOH. On obtient 886 mg (69%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -47,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,85$ Try (révélation par ninhydrine, chlore et isatine).

$C_{59}H_{96}O_{17}N_{12}S$	Calc. C 55,5	H 7,6	O 21,3	N 13,2	S 2,5%
(1277,5)	Tr. ,, 55,2	,, 7,9	,, 21,3	,, 13,0	,, 2,4%

H-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (X-14). On dissout 0,75 g (0,59 mmole) de décapeptide protégé (X-13) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{2}$ h à 25°, évapore, triture dans de l'éther. Le produit solide obtenu est encore trituré dans le tétrahydrofurane puis dans l'acétone et séché à 40° au vide en présence de NaOH solide. On obtient ainsi 0,64 g (89%) de di-trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -42,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,87$ Try (révélation par ninhydrine, chlore et isatine).

$C_{49}H_{80}O_{13}N_{12}S_2 \cdot 2CF_3COOH$	Calc. C 48,8	H 6,3	S 2,5	F 8,7%
(1305,4)	Tr. ,, 48,4	,, 6,2	,, 2,5	,, 8,9%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II ou III.

CTB-Pro-Ser-(CTB)Lys-But-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L- α -aminobutyryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (X-15). On dissout 465 mg (0,74 mmole) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-

L- α -aminobutyryl-hydrasid (IV-29) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO_2 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5° , 0,33 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 535 mg (0,7 mmole) de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,1 ml (0,7 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° , puis une nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° , ajoute une solution d'azide préparée d'une façon identique, à partir de 252 mg (0,4 mmole) de tétrapeptide-hydrasid (IV-29), agite 6 h à 0° , puis une nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche au vide, suspend le solide obtenu dans 100 ml d'eau à 0° , acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave avec de l'eau à pH neutre, redissout le solide dans 80 ml de diméthylformamide à 80° , verse la solution obtenue dans un mélange refroidi à 0° de 200 ml d'eau et 2 ml de HCl 1N, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,62 g (71%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L- α -aminobutyryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 270° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -49,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,85$ Try (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$\text{C}_{59}\text{H}_{98}\text{O}_{15}\text{N}_{12}\text{S}$ (1247,5)	Calc. C 56,8 Tr. ,, 56,4	H 7,9 ,, 8,3	O 19,3 ,, 18,9	N 13,5 ,, 13,7	S 2,6% ,, 2,7%
--	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

H-Pro-Ser-Lys-But-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-L-lysyl-L- α -aminobutyryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, 2CF₃COOH (X-16). On dissout 0,51 g (0,41 mmole) de décapeptide protégé (X-15) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 h à 25° , évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, triture ensuite dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,47 g (90%) de di-trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L- α -aminobutyryl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -45,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,84$ Try (révélation par chlore, ninhydrine et isatine).

$\text{C}_{49}\text{H}_{82}\text{O}_{11}\text{N}_{12}\text{S}_2\text{CF}_3\text{COOH}$ (1275,4)	Calc. C 49,9 Tr. ,, 49,5	H 6,7 ,, 6,7	S 2,5 ,, 2,7	F 9,0% ,, 8,7%
--	-----------------------------	-----------------	-----------------	-------------------

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (X-17). On dissout 1,0 g (1,3 mmole) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrasid (VI-17) dans un mélange refroidi à -5° de 5 ml de HCl 1N et 15 ml de diméthylformamide, ajoute 1,4 ml de NaNO_2 1N, agite 10 min à -5° , ajoute 0,56 ml (4 mmoles) de triéthylamine, 0,56 g (1,3 mmole) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans 50 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, redissout le solide dans un mélange porté à reflux de 200 ml de tétrahydrofurane et 20 ml d'eau, verse la solution obtenue dans 300 ml d'eau à 0° contenant 1,5 ml de HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,39 g (26%) de N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 265° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -52,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,53$ Try (révélation par chlore et isatine).

$\text{C}_{54}\text{H}_{88}\text{O}_{14}\text{N}_{12}\text{S}$ (1161,4)	Calc. C 55,7 Tr. ,, 54,9	H 7,6 ,, 7,9	O 19,3 ,, 19,5	N 14,5 ,, 14,8	S 2,7% ,, 2,5%
--	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------

H-Pro-Ser-Nle-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = L-Prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (X-18). On dissout 0,32 g (0,28 mmole) de décapeptide protégé (X-17) dans de l'acide trifluoracétique, garde $1\frac{1}{4}$ h à 25° , évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,28 g (84%) de trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthio-

ninamide de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -47^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,55$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{49}H_{80}O_{12}N_{12}S,CF_3COOH$	Calc. C 52,1	H 7,0	S 2,7	F 4,9%
(1175,3)	Tr. „ 51,5	„ 7,0	„ 2,6	„ 5,0%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (X-19). On dissout 0,515 g (1,2 mmole) de *N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrasid* (III-39) dans un mélange refroidi à -5° de 9 ml de diméthylformamide et 4 ml HCl 1N, ajoute 1,25 ml de NaNO₂ 1N, agite encore 12 min à -5° , ajoute 0,53 ml (3,8 mmoles) de triéthylamine, 0,880 g (1 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), agite 6 h à 0°, et 16 h à temp. ordinaire. On refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide, préparée comme ci-dessus à partir de 0,25 g de tripeptide-hydrasid (III-39) et 12 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à sec à 60° au vide, triture dans de l'éther, filtre, sèche, reprend le solide obtenu par 100 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1–2 env. par HCl 1N, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,62 g (53%) de *N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* de F. 270° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -55^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,45$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{54}H_{87}O_{15}N_{11}S$	Calc. C 55,8	H 7,5	O 20,6	N 13,3	S 2,8%
(1162,4)	Tr. „ 55,4	„ 7,5	„ 20,4	„ 13,2	„ 2,7%

H-Pro-Ser-Nle-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *L-Prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate* (X-20). On dissout 0,53 g (0,46 mmole) de décapeptide protégé (X-19) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, ensuite triture dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'acétone, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,43 g (80%) de trifluoracétate de L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 230° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -49^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,45$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{40}H_{79}O_{13}N_{11}S,CF_3COOH$	Calc. C 52,1	H 6,9	S 2,7	F 4,9%
(1176,3)	Tr. „ 51,7	„ 6,7	„ 2,7	„ 5,5%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

CTB-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-CTB-L-Prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (X-21). On dissout 308 mg (0,74 mmole) de *N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrasid* (III-41) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5° , 0,33 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 615 mg (0,7 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (1,4 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée d'une façon identique à partir de 200 mg (0,48 mmole) de tripeptide-hydrasid (III-41), agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, suspend le solide obtenu dans 100 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau à pH neutre, sèche au vide poussé à 45° en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,59 g (73%) de *N-CTB-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -60^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,58$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{53}H_{85}O_{15}N_{11}S$	Calc. C 55,5	H 7,5	O 20,9	N 13,4	S 2,8%
(1148,4)	Tr. „ 55,4	„ 7,6	„ 20,6	„ 13,2	„ 2,7%

H-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *L-Prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, tri-*

fluoracétate (X-22). On dissout 0,5 g (0,44 mmole) de décapeptide protégé (X-21) dans de l'acide trifluoroacétique, garde 1 h à 25°, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,43 g (85%) de trifluoroacétate de L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phényl-alanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 180° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -49 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f = 0,57$ Try (révélation par chlore et isatine).

$C_{48}H_{77}O_{13}N_{11}S,CF_3COOH$	Calc. C 51,7	H 6,8	S 2,8	F 4,9%
(1162,28)	Tr. .. 51,4	.. 6,8	.. 2,8	.. 4,8%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-Pro-(Bz-Pyr)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (X-23). On dissout 0,5 g (0,75 mmole) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysyl-hydrazide (III-53) dans un mélange refroidi à -5° de 4 ml de HCl 1N et 12 ml de diméthylformamide, ajoute 0,8 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute 0,49 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine, 0,56 g (0,64 mmole) de trifluoroacétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (1,4 mmole) de triéthylamine et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée comme ci-dessus à partir de 0,3 g (0,45 mmole) de tétrapeptide-hydrazide (III-53), agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans 30 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, suspend le solide dans 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,75 g (84%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-N^e-(N-benzyl-L-pyroglutamyl)-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -48 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f = 0,2$ Try (révélation par chlore seulement).

$C_{70}H_{97}O_{15}N_{13}S$	Calc. C 60,3	H 7,0	O 17,2	N 13,1	S 2,3%
(1392,6)	Tr. .. 59,8	.. 7,3	.. 17,0	.. 13,3	.. 2,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (X-24). On dissout 0,7 g (1,08 mmole) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-34) dans un mélange refroidi à -5° de 5 ml de HCl 1N et 15 ml de diméthylformamide, ajoute 1,15 ml de NaNO₂ 1N, agite 10 min à -5°, ajoute 0,56 ml (4 mmoles) de triéthylamine, 0,8 g (1,05 mmole) de trifluoroacétate de L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,15 ml de triéthylamine et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, reprend le résidu dans 50 ml d'eau froide, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, suspend le solide dans 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie ensuite à pH 1 env. par HCl 1N, filtre le solide formé, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,37 g (28%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -53,5 \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%).

$C_{62}H_{94}O_{14}N_{12}S$	Calc. C 58,8	H 7,5	O 17,7	N 13,3	S 2,5%
(1263,5)	Tr. .. 58,2	.. 7,6	.. 18,1	.. 13,3	.. 2,7%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Ala-Phe-Ileu-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoroacétate* (X-25). On dissout 0,30 g (0,25 mmole) de décapeptide protégé (X-24) dans de l'acide trifluoroacétique, garde 1 $\frac{1}{4}$ h à 25°, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, puis avec de l'acétone et à nouveau avec de l'éther. Après séchage à 45° au vide poussé en présence de KOH solide, on obtient 0,27 g (88%) de trifluoroacétate de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-

glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -52^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^a = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{57}H_{86}O_{12}N_{12}S,CF_3COOH$	Calc. C 55,5	H 6,9	S 2,5	F 4,5%
(1277,5)	Tr. ,, 54,9	,, 7,3	,, 2,5	,, 4,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (X-26)*. On dissout 680 mg (1 mmole) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-31) dans un mélange refroidi à -5° , de 10 ml de diméthylformamide et 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,5 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5° , ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 600 mg (0,95 mmole) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-12), 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 220 mg d'hydrazide tétrapeptidique (IV-31) dans un mélange de 3 ml de diméthylformamide et 1 ml de HCl 1N, addition de 0,35 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5° , de 0,1 ml de triéthylamine et de 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans l'éther, essore, sèche, reprend par 50 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,15 g (95%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 160° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -48,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^a = 0,52$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{64}H_{88}O_{16}N_{12}$	Calc. C 60,1	H 6,9	O 20,0	N 13,1%
(1281,4)	Tr. ,, 60,2	,, 7,3	,, 19,8	,, 12,9%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (X-27)*. On hydrogène 1,0 g (0,78 mmole) de décapeptide protégé (X-26), dissous dans un mélange de 200 ml de méthanol, 7 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN, préhydrogéné. Après 4 h d'hydrogénation, on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore à sec, triture successivement par l'éther, le tétrahydrofurane et l'acétone, puis sèche. On obtient 0,74 g (83%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 185° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -49,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^a = 0,55$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{56}H_{82}O_{14}N_{12},H_2O$	Calc. C 57,7	H 7,1	O 20,6	N 14,5%
(1147,3 + 18,0)	Tr. ,, 57,5	,, 7,5	,, 20,7	,, 14,3%

L'activité sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN = *N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (X-28)*. On dissout 680 mg (1 mmole) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-31) dans un mélange, refroidi à -5° , de 10 ml de diméthylformamide et de 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5° , ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 800 mg (0,93 mmole) de β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle [voir (X-7)], 15 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0° , puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 220 mg (0,32 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-31) dans un mélange de 3 ml de diméthylformamide et de 1 ml de HCl 1N, addition de 0,35 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5° , 0,1 ml (0,7 mmole) de triéthylamine et de 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, essore, sèche, reprend par 50 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, garde 3 h à 0° , filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,37 g (98%) de *N*-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate

de *p*-nitrobenzyle de F. 135° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -48,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_T^d = 0,55$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{78}H_{98}O_{19}N_{12}$	Calc. C 62,1	H 6,6	O 20,2	N 11,2%
(1507,7)	Tr. „ 61,5	„ 7,0	„ 20,1	„ 11,5%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH = *N*-Benzyl-*L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-lysyl-*L*-aspartyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucine (X-29). On hydrogène 1,2 g (0,8 mmole) de décapeptide protégé (X-28), dissous dans un mélange de 80 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN, préhydrogéné. Après 6 h d'hydrogénation on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore le solvant, sèche au vide poussé, triture le résidu successivement dans l'éther, le tétrahydrofurane et l'acétone, puis sèche. On obtient 0,86 g (93%) de *N*-benzyl-*L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-lysyl-*L*-aspartyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucine de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -57,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_T^d = 0,55$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{56}H_{81}O_{15}N_{11} + H_2O$	Calc. C 57,6	H 7,2	O 22,0	N 13,2%
(1148,3+18,0)	Tr. „ 57,2	„ 7,6	„ 22,1	„ 13,1%

L'activité sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = *L*-Pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*^ε-CTB-*L*-lysyl-*L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinamide (X-30). On dissout 555 mg (1 mmole) de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*^ε-CTB-*L*-lysyl-hydrazide (IV-48) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et de 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5° , ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 600 mg (0,94 mmole) de *L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinamide (VI-8), 20 ml de diméthylformamide, agite 7 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 200 mg (0,36 mmole) d'hydrazide térapeptidique (IV-48) dans un mélange de 3 ml de diméthylformamide et 1,2 ml de HCl 1N, addition de 0,38 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5° , de 0,11 ml (0,82 mmole) de triéthylamine et de 20 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 7 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans l'éther, essore, sèche, reprend par 40 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, garde 2 h à 0°, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 868 mg (80%) de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*^ε-CTB-*L*-lysyl-*L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -63,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_T^d = 0,52$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{54}H_{85}O_{15}N_{13}$	Calc. C 56,1	H 7,4	O 20,8	N 15,7%
(1156,3)	Tr. „ 55,9	„ 7,8	„ 20,7	„ 15,6%

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ · CF₃COOH = *L*-Pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-lysyl-*L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinamide, trifluoracétate (X-31). On dissout 0,60 g (0,52 mmole) de décapeptide protégé (X-30) dans 20 ml d'acide trifluoracétique, garde la solution 1½ h à temp. ordinaire, évapore à sec au vide, triture le résidu dans l'éther, essore, triture encore dans le tétrahydrofurane, puis dans l'acétone et enfin dans l'éther. On obtient 0,55 g (89%) de trifluoracétate de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*L*-lysyl-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinamide de F. 210° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_T^d = 0,54$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{49}H_{77}O_{13}N_{13} \cdot CF_3COOH$	Calc. C 52,3	H 6,7	N 15,6	F 4,9%
(1170,2)	Tr. „ 51,1	„ 7,1	„ 15,7	„ 5,7%

L'activité sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN = *L*-Pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*^ε-CBO-*L*-lysyl-*L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinate de *p*-nitrobenzyle (X-32). On dissout 600 mg (1,01 mmole) de *L*-pyroglutamyl-*L*-prolyl-*L*-séryl-*N*^ε-CBO-*L*-lysyl-hydrazide (IV-43) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et de 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5° , ajoute 0,42 ml (3,0 mmoles) de triéthylamine, 730 mg (0,95 mmole) de *L*-asparaginyll-*L*-alanyl-*L*-phénylalanyl-*L*-isoleucyl-glycyl-*L*-leucinate de *p*-nitrobenzyle (VI-7) et 15 ml de diméthylformamide, agite 7 h à 0°, puis 1 nuit

à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 200 mg (0,34 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-43) dans un mélange de 3,5 ml de diméthylformamide et 1,4 ml de HCl 1N, addition de 0,36 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,15 ml (1,05 mmole) de triéthylamine et de 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 7 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, essore, sèche, reprend par 40 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,17 g (93%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-L-asparagyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de *p*-nitrobenzyle de F. 225° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -59,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^a = 0,64$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{64}H_{87}O_{18}N_{13}$	Calc. C 58,0	H 6,6	O 21,8	N 13,7%
(1326,5)	Tr. ,, 57,7	,, 7,1	,, 22,0	,, 13,5%

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH = L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparagyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine (X-33). On hydrogène 0,90 g (0,68 mmole) de décapeptide protégé (X-32) dans un mélange de 80 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN, préhydrogéné. Après 7 h d'hydrogénation, on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore à sec au vide, sèche au vide poussé, triture successivement dans de l'éther, le tétrahydrofuranne et l'acétone, puis sèche. On obtient 0,65 g (90%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparagyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine de F. 240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^a = 0,48$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{48}H_{70}O_{14}N_{12} \cdot 2H_2O$	Calc. C 53,8	H 7,3	O 23,1	N 15,4
(1057,2 + 36,0)	Tr. ,, 53,9	,, 7,3	,, 23,4	,, 15,3

L'activité sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (X-34). On dissout 600 mg (1,01 mmole) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (IV-43) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et de 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5°, ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 600 mg (0,95 mmole) de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (VI-12), 0,14 ml (1 mmole) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 200 mg (0,34 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-43) dans un mélange de 4 ml de diméthylformamide et 1 ml de HCl 1N, addition de 0,35 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,09 ml (0,65 mmole) de triéthylamine et de 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, essore, sèche, reprend par 40 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 980 mg (87%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CBO-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -59,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^a = 0,65$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{57}H_{82}O_{16}N_{12}$	Calc. C 57,5	H 6,9	O 21,5	N 14,1%
(1191,3)	Tr. ,, 57,4	,, 7,4	,, 21,2	,, 14,1%

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-NH₂ = L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinamide (X-35). On hydrogène 0,80 g (0,67 mmole) de décapeptide protégé (X-34), dissous dans un mélange de 100 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN, préhydrogéné. Après 6 h d'hydrogénation, on filtre du catalyseur sur Hyflo-Supercel, évapore à sec, sèche au vide poussé, triture dans de l'éther, essore et sèche. On obtient 0,50 g (70%) de produit qu'on triture encore dans le tétrahydrofuranne, puis l'acétone. Il reste finalement 0,40 g (57%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-

glycyl-L-leucinamide de F. 210° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -58,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,53$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{49}H_{76}O_{14}N_{12}$	Calc. C 55,7	H 7,3	O 21,2	N 15,9%
(1057,2)	Tr. „ 55,2	„ 7,7	„ 21,7	„ 15,4%

L'activité sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Pyr-Pro-Ser-(CBO)Lys-Asp(OBz)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OBzN = L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle (X-36). On dissout 600 mg (1,01 mmole) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-hydrazide (IV-43) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et de 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5°, ajoute 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 800 mg (0,93 mmole) de β-O-benzyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle [voir (X-7)] et 17 ml de diméthylformamide, agite 6 h à 0° et une nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 200 mg (0,34 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-43) dans un mélange de 4 ml de diméthylformamide et 1 ml de HCl 1N, addition de 0,35 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,09 ml (0,65 mmole) de triéthylamine et de 5 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° et 3 jours à temp. ordinaire. On évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, essore, sèche, reprend par 40 ml d'eau, amène le pH à 4 par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,27 g (97%) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CBO-L-lysyl-(β-O-benzyl)-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucinate de p-nitrobenzyle de F. 175° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,65$ Try (révélation par ninhydrine et chlore). $E_f^0 = 0,4$ Try (révélation par chlore).

$C_{71}H_{92}O_{19}N_{12}$	Calc. C 60,2	H 6,5	O 21,4	N 11,9%
(1417,6)	Tr. „ 59,4	„ 7,0	„ 21,2	„ 12,2%

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-OH = L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine (X-37). On hydrogène 1,0 g (0,71 mmole) de décapeptide protégé (X-36), dissout dans un mélange de 80 ml de méthanol, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, en présence de 1 g de catalyseur d'hydrogénation selon KUHN, préhydrogéné. Après 5 h, on filtre sur Hyflo-Supercel, éloigne le solvant au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu successivement dans l'éther, le tétrahydrofurane, l'acétone et l'éther, sèche et obtient 0,66 g (79%) de L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucine de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -65^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,6$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{49}H_{75}O_{15}N_{11}$	Calc. C 55,6	H 7,2	O 22,7	N 14,6%
(1058,2)	Tr. „ 55,2	„ 7,9	„ 22,4	„ 14,6%

L'activité sur l'iléum de cobaye est inférieure à 1/100 de celle de l'élédoisine.

Bz-Pyr-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (X-38). On dissout 407 mg (0,74 mmole) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-hydrazide (III-47) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5°, 0,33 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 615 mg (0,7 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (1,4 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée de façon identique à partir de 250 mg (0,45 mmole) de tripeptide-hydrazide (III-47), agite 6 h à 0° puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture dans de l'éther, filtre, sèche, suspend le solide dans env. 100 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1-2 par HCl 1N, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,52 g (58%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 260° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -35,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{61}H_{92}O_{16}N_{12}S$	Calc. C 57,1	H 7,2	O 20,0	N 13,1	S 2,5%
(1281,5)	Tr. „ 56,8	„ 7,5	„ 19,9	„ 13,0	„ 2,5%

Bz-Pyr-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *N*-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (X-39). On dissout 0,40 g (0,31 mmole) de décapeptide protégé (X-38) dans de l'acide trifluoracétique et laisse 1 h à 25°. On évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, triture dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,36 g (89%) de trifluoracétate de *N*-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -35,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{56}H_{84}O_{14}N_{12}S, CF_3COOH$ (1295,4)	Calc. C 53,8 H 6,6 S 2,5 F 4,4%
	Tr. „ 53,6 „ 6,9 „ 2,5 „ 4,5%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

f) Endécapeptides

CTB-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Glutaminyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-1). On dissout 0,70 g (1,04 mmole) de *N*-CTB-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-16) dans un mélange, refroidi à -5°, de 4 ml de HCl 1N et 12 ml de diméthylformamide, ajoute 1,08 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10-12 min à -5°, 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 0,88 g (1 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,28 ml (2 mmoles) de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 7 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée comme ci-dessus à partir de 0,35 g (0,50 mmole) de térapeptide-hydrazide (IV-16). Après 7 h d'agitation à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, on évapore le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, sèche au vide, suspend le solide dans 50 ml d'eau froide, amène le pH à 9-10 par de la triéthylamine pour dissoudre le produit, acidifie à pH 2 par HCl 1N, sépare par filtration le précipité obtenu et le lave avec de l'eau. Après séchage au vide poussé à 40° en présence de NaOH solide, on obtient 0,93 g (66,5%) de *N*-CTB-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -51^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,79$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{64}H_{104}O_{19}N_{14}S$ (1405,7)	Calc. C 54,6 H 7,5 O 21,6 N 13,9 S 2,3%
	Tr. „ 54,5 „ 7,8 „ 21,3 „ 13,9 „ 2,3%

H-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = *L*-Glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (XI-2). On dissout 0,85 g (0,60 mmole) d'endécapeptide protégé (XI-1) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1½ h, éloigne le solvant au vide, triture successivement dans de l'éther puis de l'acétone, filtre, lave par l'acétone, puis par l'éther et sèche à 40° au vide poussé en présence de NaOH solide. On obtient ainsi 0,78 g (90%) de di-trifluoracétate de *L*-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -53^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,78$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{54}H_{88}O_{15}N_{14}S, 2CF_3COOH$ (1431,5)	Calc. C 48,7 H 6,2 S 2,2 F 8,0%
	Tr. „ 48,2 „ 6,7 „ 2,4 „ 7,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

CTB-Glu(OH)-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N*-CTB-L-Glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-3). On dissout 500 mg (0,74 mmole) de *N*-CTB-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-20) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5°, 0,42 ml (3 mmoles) de triéthylamine, 615 mg (0,7 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (1,4 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée de façon identique à partir de 300 mg (0,45 mmole) de

tétra-peptide-hydrasid (IV-20), agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche, suspend le solide dans environ 100 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1–2 par HCl 1N, filtre le précipité obtenu, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,71 g (72%) de N-CTB-L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^e-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220–250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -56^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^2 = 0,81$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{64}H_{103}O_{20}N_{13}S$	Calc.	C 54,6	H 7,4	O 22,8	N 13,0	S 2,3%
(1406,6)	Tr.	„ 54,4	„ 7,8	„ 22,5	„ 13,0	„ 2,3%

H-Glu(OH)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · 2CF₃COOH = L-Glutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, di-trifluoracétate (XI-4). On dissout 0,62 g (0,44 mmole) d'endécapéptide protégé (XI-3) dans l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1 $\frac{1}{4}$ h, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, triture dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,56 g (88%) de di-trifluoracétate de L-glutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -43,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^2 = 0,82$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{64}H_{87}O_{16}N_{13}S_2CF_3COOH$	Calc.	C 48,6	H 6,3	S 2,2	F 7,9%
(1434,4)	Tr.	„ 48,4	„ 6,4	„ 2,4	„ 6,7%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau II.

Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH₂)-(CTB)Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-Benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-5). On dissout 680 mg (0,89 mmole) de N-benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-lysyl-hydrasid (V-13) dans un mélange refroidi à –5° de 9 ml de diméthylformamide et 3,5 ml de HCl 1N, ajoute 0,92 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à –5°, 535 mg (0,7 mmole) de trifluoracétate de L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VI-2), 0,1 ml (0,7 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, reprend par ~ 100 ml d'eau à 0°, acidifie à pH 1–2 env. par HCl 1N, agite, filtre et lave avec de l'eau à pH neutre, redissout le solide dans un mélange porté à reflux de 300 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau, verse dans 350 ml d'eau à 0° contenant 2 ml de HCl 1N, refroidit à 20°, concentre le mélange à 400 ml, filtre le solide obtenu, lave avec de l'eau à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,44 g (51%) de N-benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -51^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^2 = 0,54$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{66}H_{100}O_{16}N_{14}S$	Calc.	C 57,6	H 7,3	O 18,6	N 14,2	S 2,3%
(1377,7)	Tr.	„ 56,9	„ 7,6	„ 18,5	„ 14,5	„ 2,3%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Asp(NH₂)-Lys-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = N-Benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (XI-6). On dissout 0,36 g (0,26 mmole) d'endécapéptide protégé (XI-5) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1 $\frac{1}{4}$ h, évapore au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther, triture dans de l'acétone, filtre, lave avec de l'éther, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,33 g (91%) de trifluoracétate de N-benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-L-asparaginyll-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -52,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^2 = 0,56$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{61}H_{92}O_{14}N_{14}S_2CF_3COOH$	Calc.	C 54,4	H 6,7	S 2,3	F 4,1%
(1391,6)	Tr.	„ 54,0	„ 7,1	„ 2,4	„ 4,0%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-Benzyl-L-pyroglytamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-

glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-7). On dissout 1,1 g (1,12 mmole) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-hydrazide (VII-18) dans un mélange refroidi à -5° de 15 ml de diméthylformamide et 5 ml HCl 1N, ajoute 1,15 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, 0,56 ml (4 mmoles) de triéthylamine, 0,485 g (1,12 mmole) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 6 ml de diméthylformamide. On agite la solution 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore au vide à 60°, reprend le solide par environ 100 ml d'eau, acidifie à pH 1 par HCl 1N, agite, filtre, lave à l'eau, reprend l'insoluble dans un mélange de 300 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau, chauffe à reflux pour dissoudre, verse dans une solution refroidie à 0° de 0,5 ml de HCl 1N dans 350 ml d'eau, évapore à demi-volume au vide, refroidit à 5°, filtre le produit solide formé, lave à l'eau, sèche au vide à 50° en présence de NaOH solide et obtient 0,71 g (46%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 265° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -57^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,6$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{66}H_{100}O_{16}N_{14}S$ (1377,6)	Calc. C 57,6	H 7,3	O 18,6	N 14,2	S 2,3%
	Tr. „ 57,2	„ 7,9	„ 18,9	„ 14,1	„ 2,2%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate* (XI-8). On dissout 0,63 g (0,46 mmole) d'endécapptide protégé (XI-7) dans l'acide trifluoracétique et laisse 65 min à temp. ordinaire. Après évaporation, trituration dans de l'éther, filtration, lavage avec de l'éther, puis avec de l'acétone, séchage à 45° au vide en présence de NaOH solide, on obtient ainsi 0,58 g (91%) de trifluoracétate de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-isoleucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -53,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^d = 0,64$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{61}H_{92}O_{14}N_{14}S,CF_3COOH$ (1391,5)	Calc. C 54,4	H 6,7	N 14,1	S 2,3	F 4,1%
	Tr. „ 54,4	„ 7,0	„ 14,0	„ 2,3	„ 4,5%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (XI-9). On dissout 650 mg (1 mmole) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-34) dans un mélange refroidi à -5° de 10 ml de diméthylformamide et de 4 ml de HCl 1N, ajoute 1,05 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5°, ajoute 0,5 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine, 800 mg (0,91 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,3 ml (2,1 mmoles) de triéthylamine et 7 ml de diméthylformamide, agite 5 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 200 mg (0,31 mmole) d'hydrazide tétrapeptidique (IV-34) dans un mélange de 4 ml de diméthylformamide, et de 1 ml de HCl 1N, addition de 0,33 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,1 ml (0,71 mmole) de triéthylamine et de 7 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans de l'éther, essore, sèche, reprend par 40 ml d'eau, acidifie à pH 3 par HCl 1N, filtre l'insoluble, lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,2 g (96%) de N-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -53,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $E_1^d = 0,6$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{66}H_{100}O_{17}N_{13}S$ (1379,6)	Calc. C 57,4	H 7,3	O 19,7	N 13,2	S 2,3%
	Tr. „ 57,4	„ 7,6	„ 19,7	„ 13,0	„ 2,2%

Bz-Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate* = *N-benzyl-éldoïsine* (XI-10). On dissout 1,0 g d'endécapptide protégé (XI-9) dans 50 ml d'acide trifluoracétique, garde la solution 2 h à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, triture successivement dans de l'éther, le tétrahydrofurane (25 ml), l'acétone (25 ml), essore, dissout dans 60 ml d'alcool absolu, filtre d'un très petit insoluble, con-

centre la solution éthanolique à 10 ml env., ajoute 100 ml d'éther, essore le précipité obtenu et le sèche. On obtient ainsi 450 mg (45%) de trifluoracétate de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,55$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{81}H_{91}O_{15}N_{13}S,CF_3COOH$	Calc. C 54,3	H 6,7	N 13,1	S 2,3	F 4,1%
(1392,6)	Tr. ,, 54,0	,, 7,0	,, 13,5	,, 2,4	,, 3,9%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-11). On dissout 0,25 g (0,28 mmole) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-phénylalanyl-L-hydrazide (VII-20) dans un mélange refroidi à -5° de 4 ml de diméthylformamide et 0,9 ml de HCl 1N, ajoute 0,30 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, 0,085 ml (0,6 ml) de triéthylamine, 0,125 g (0,29 mmole) de L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (IV-25) et 4 ml de diméthylformamide. On agite la solution 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, évapore à 60° au vide, reprend le solide par 18 ml d'eau, acidifie à pH 1 env. par HCl 1N, agite, filtre, lave à l'eau, redissout le solide dans un mélange de 50 ml de tétrahydrofurane et 10 ml d'eau en chauffant à reflux, verse la solution dans 40 ml d'eau refroidi à 0° et contenant quelques gouttes de HCl 1N, évapore à demi-volume au vide à 30°, refroidit à 5°, filtre du solide formé, lave à l'eau, sèche au vide à 50° en présence de NaOH solide et obtient ainsi 0,20 g (56%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 265° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,5$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,58$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{59}H_{94}O_{16}N_{14}S$	Calc. C 55,0	H 7,4	O 19,9	N 15,2	S 2,5%
(1287,5)	Tr. ,, 54,6	,, 7,7	,, 19,6	,, 15,7	,, 2,3%

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (XI-12). On dissout 0,13 g (0,1 mmole) d'endécapéptide protégé (XI-11) dans de l'acide trifluoracétique, garde 1½ h à 25°, évapore, triture dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther puis avec de l'acétone, sèche à 45° au vide en présence de NaOH solide et obtient ainsi 0,11 g (84%) de trifluoracétate de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 195° (déc.). $E_f^d = 0,58$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{54}H_{86}O_{14}N_{14}S,CF_3COOH$	Calc. C 51,7	H 6,7	N 15,1	S 2,5	F 4,4%
(1301,4)	Tr. ,, 51,4	,, 6,8	,, 15,5	,, 2,5	,, 4,6%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Pyr-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = L-Pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-13). On dissout 800 mg (1,44 mmole) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (IV-48) dans un mélange refroidi à -5° de 12 ml de diméthylformamide et de 5 ml de HCl 1N, ajoute 1,5 ml de NaNO₂ 1N, garde 10 min à -5°, ajoute 0,49 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine, 1,1 g (1,25 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,35 ml (2,5 mmoles) de triéthylamine et 20 ml de diméthylformamide, agite 8 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée à -5° par dissolution de 300 mg d'hydrazide térapeptidique (IV-48) dans un mélange de 6 ml de diméthylformamide, et de 2 ml de HCl 1N, addition de 0,6 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5°, de 0,21 ml (1,5 mmole) de triéthylamine et de 10 ml de diméthylformamide. On agite le mélange 10 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On évapore le solvant à 60° au vide, sèche au vide poussé, triture le résidu dans l'éther, essore, sèche, reprend par 50 ml d'eau, amène à pH 9 env. par de la triéthylamine, filtre de petites impuretés insolubles, refroidit à 0°, acidifie à pH 3 env. par HCl 1N, agite, essore le précipité obtenu, le lave avec de l'eau, sèche et obtient 1,3 g (81%) de L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-

phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 230° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -61^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,48$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{59}H_{93}O_{17}N_{13}S$ (1288,5)	Calc. C 55,0 H 7,3 O 21,1 N 14,1 S 2,5%
	Tr. ,, 54,9 ,, 7,8 ,, 20,7 ,, 14,0 ,, 2,6%

Pyr-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ · CF₃COOH = *L-Pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate* = élédoisine (XI-14). On dissout 1,1 g d'endécapeptide protégé (XI-13) dans 50 ml d'acide trifluoroacétique, garde la solution 2 h à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide, triture le résidu dans de l'éther, essore, sèche, triture le résidu dans le tétrahydrofurane, essore, lave par l'éther, sèche et obtient 1,04 g (93%) de trifluoracétate de *L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* de F. 200–210° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,48$ Try (révélation par ninhydrine et chlore).

$C_{54}H_{85}O_{15}N_{13}S,CF_3COOH$ (1302,4)	Calc. C 51,7 H 6,7 S 2,5 F 4,4%
	Tr. ,, 51,3 ,, 7,1 ,, 2,5 ,, 4,8%

Après contre-courant dans le système *s*-butanol/NH₄OH 0,1N et évaporation des tubes correspondant au sommet unique de $K = 0,80$, on obtient l'élédoisine libre, F. 230°; $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique 95%).

$C_{54}H_{85}O_{15}N_{13}S + 1\frac{1}{2}H_2O$ (1188,4 + 27,0)	Calc. C 53,4 H 7,3 O 21,7 N 14,9 S 2,6%
	Tr. ,, 53,2 ,, 7,9 ,, 21,4 ,, 14,6 ,, 2,8%

L'action de la trypsine seule, de la chymotrypsine seule, de la chymotrypsine suivie de trypsine, de trypsine suivie de carboxypeptidase et de chymotrypsine suivie de carboxypeptidase donne les mêmes produits de dégradation que l'élédoisine naturelle [1]. Les activités biologiques (iléum de cobaye, pression sanguine du chien, du chat et du lapin) sont également les mêmes que celles du produit naturel [1].

Bz-Pyr-Pro-Ser-Ile-Asp(NH₂)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (XI-15). On dissout 975 mg (1,125 mmole) de *N*-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalananyl-hydrazide (VII-22) dans un mélange refroidi à -5° de 15 ml de diméthylformamide et 5 ml de HCl 1N, ajoute 1,15 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5° , 0,56 ml (4 mmoles) de triéthylamine, 485 mg (1,125 mmole) de *L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (IV-25) et 6 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0° et une nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, suspend le solide dans 100 ml d'eau à 0°, amène le pH à 1 env. par HCl 1N, filtre, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, redissout le solide dans un mélange porté à reflux de 300 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau, verse la solution dans 250 ml d'eau à 0° contenant 2 ml de HCl 1N, filtre après refroidissement à 0°, lave avec de l'eau à pH neutre, sèche au vide poussé à 45° en présence de KOH solide et obtient 0,52 g (37%) de *N*-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-asparaginyll-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 270°. $[\alpha]_D^{25} = -62^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_f^d = 0,16$ Try (révélation par chlore seulement).

$C_{61}H_{91}O_{14}N_{13}S$ (1262,5)	Calc. C 58,0 H 7,3 O 17,7 N 14,4 S 2,5%
	Tr. ,, 57,5 ,, 7,5 ,, 17,4 ,, 14,1 ,, 2,4%

La faible solubilité de ce peptide dans l'eau et les solvants aqueux rend la détermination de son activité biologique très aléatoire.

Bz-Pyr-Pro-Ser-Ile-Asp(OH)-Ala-Phe-Ileu-Gly-Leu-Met-NH₂ = *N-Benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide* (XI-16). On dissout 0,40 g (0,75 mmole) de *N*-benzyl-L-pyroglyutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-hydrazide (IV-36) dans un mélange refroidi à -5° de 2,5 ml de HCl 1N et 6 ml de diméthylformamide, ajoute 0,8 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min à -5° , 0,25 ml (1,8 mmole) de triéthylamine, 0,615 g (0,7 mmole) de trifluoracétate de *L*-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalananyl-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (0,14 mmole) de triéthylamine et 10 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée de la même façon que ci-dessus à partir de 0,30 g (0,56 mmole) de tétra-

peptide-hydrazide (IV-36). On agite 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore au vide à 55°, triture le résidu dans de l'éther, filtre, lave avec de l'éther et sèche au vide. On reprend le solide par 20 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine à pH 9-10 pour dissoudre le produit, acidifie à pH 2 par HCl 1N, filtre le précipité formé, lave avec de l'eau, sèche à 45° au vide sur KOH solide et obtient ainsi 0,61 g (69%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norleucyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 250° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%); $-34^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; diméthylformamide). $E_1^0 = 0,32$ Try (révélation par chlore seulement).

$C_{61}H_{91}O_{15}N_{12}S$	Calc. C 58,0	H 7,3	O 19,0	N 13,3	S 2,5%
(1264,5)	Tr. „ 57,8	„ 7,6	„ 18,6	„ 13,6	„ 2,4%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

Bz-Pyr-Pro-Ser-Nva-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XI-17). On dissout 384 mg (0,74 mmole) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-hydrazide (IV-38) dans un mélange refroidi à -5° de 8 ml de diméthylformamide et 3 ml de HCl 1N, ajoute 0,77 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10 min d'agitation à -5°, 0,34 ml (2,4 mmoles) de triéthylamine, 615 mg (0,7 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,2 ml (1,4 mmole) de triéthylamine et 12 ml de diméthylformamide. On agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, refroidit à 0°, ajoute une solution d'azide préparée d'une façon identique à partir de 220 mg (0,42 mmole) de tétra-peptide-hydrazide (IV-38), agite 6 h à 0°, puis 1 nuit à temp. ordinaire, éloigne le solvant à 60° au vide, triture le résidu dans de l'éther, filtre, sèche au vide, suspend le solide dans 80 ml d'eau à 0°, ajoute de la triéthylamine pour dissoudre, acidifie à pH 1-2 par HCl 1N, filtre le précipité, lave avec de l'eau jusqu'à pH neutre, sèche à 45° au vide poussé en présence de KOH solide et obtient ainsi 0,55 g (62,5) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-prolyl-L-séryl-L-norvalyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220-240° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -60^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^0 = 0,18$ Try (révélation par chlore seulement).

$C_{60}H_{88}O_{15}N_{12}S$	Calc. C 57,7	H 7,1	O 19,2	N 13,5	S 2,6%
(1249,5)	Tr. „ 57,5	„ 7,4	„ 19,2	„ 13,4	„ 2,5%

Pour l'activité biologique, cf. Tableau III.

g) Dodécapeptides

Bz-Pyr-Glu(NH₂)-Pro-Ser-(CTB)Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂ = N-Benzyl-L-pyroglutamyl-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (XII-1). On dissout 0,62 g (0,8 mmole) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-hydrazide (V-11) dans un mélange refroidi à -5° de 3 ml HCl 1N et 10 ml de diméthylformamide, ajoute 0,85 ml de NaNO₂ 1N, puis, après 10-12 min à -5°, 0,30 ml (2,1 mmoles) de triéthylamine, 0,70 g (0,79 mmole) de trifluoracétate de L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide (VII-6), 0,22 ml (1,6 mmole) de triéthylamine et 15 ml de diméthylformamide. On agite 7 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire. On refroidit à 0° et ajoute une solution d'azide préparée, comme précédemment, à partir de 0,31 g de pentapeptide-hydrazide (V-11). On agite le mélange 6 h à 0° et 1 nuit à temp. ordinaire, évapore le solvant au vide à 60°, triture le résidu dans l'éther, sèche au vide, suspend le produit dans 50 ml d'eau froide, ajoute de la triéthylamine jusqu'à pH 9-10 pour dissoudre le produit, acidifie à pH 1 par HCl 1N, sépare par filtration le précipité obtenu, lave à l'eau jusqu'à pH 5 environ et sèche au vide poussé à 40° en présence de NaOH solide. On obtient 0,95 g (79%) de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-N^ε-CTB-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 220-230° (déc.). $[\alpha]_D^{25} = -52,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_1^0 = 0,5$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{71}H_{108}O_{19}N_{15}S$	Calc. C 56,5	H 7,2	O 20,2	N 13,9	S 2,1%
(1507,8)	Tr. „ 56,3	„ 7,3	„ 19,9	„ 14,0	„ 2,0%

Bz-Pyr-Glu(NH₂)-Pro-Ser-Lys-Asp(OH)-Ala-Phe-Ile-Gly-Leu-Met-NH₂·CF₃COOH = N-Benzyl-L-pyroglutaminyll-L-glutaminyll-L-prolyl-L-séryl-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalanil-L-isoleucyl-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide, trifluoracétate (XII-2). On dissout 0,85 g (0,56 mmole)

de dodécapeptide protégé (XII-1) dans de l'acide trifluoracétique, garde à 25° 1 h, évapore au vide, triture successivement dans de l'éther, du tétrahydrofurane, de l'acétone, filtre et lave avec de l'éther. Après séchage au vide poussé à 40° en présence de NaOH solide, on obtient ainsi 0,76 g (89%) de trifluoracétate de N-benzyl-L-pyroglutamyl-L-glutaminyll-L-prolyll-L-séryll-L-lysyl-L-aspartyl-L-alanyl-L-phénylalaninyl-L-isoleucyl-L-glycyl-L-leucyl-L-méthioninamide de F. 200° (déc.). $[\alpha]_D^{22} = -52^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$; acide acétique à 95%). $E_T^0 = 0,53$ Try (révélation par chlore et ninhydrine).

$C_{66}H_{100}O_{17}N_{15}S_3CF_3COOH$	Calc. C 53,6	H 6,7	S 2,1	F 3,8%
(1521,7)	Tr. „ 53,2	„ 6,9	„ 2,1	„ 4,2%

Pour l'activité biologique, cf. tableau II.

SUMMARY

The syntheses of a large number of Eleldoisin analogues, some of which possess a more potent depressor effect than the original peptide, are described. Whereas the C-terminal moiety of the Eleldoisin molecule seems to be responsible for its biological action, its N-terminal moiety can be deeply modified or even left out without considerable decrease of activity. There is apparently no relation between the isoelectric points of these analogous peptides and their biological properties.

Laboratoires de chimie pharmaceutique
SANDOZ SA., Bâle

BIBLIOGRAPHIE

- [1] V. ERSPAMER & A. ANASTASI, *Experientia* 18, 58 (1962).
- [2] A. ANASTASI & V. ERSPAMER, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* 19, 326 (1962).
- [3] V. ERSPAMER & G. FALCONIERI ERSPAMER, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* 19, 337 (1962); V. ERSPAMER & A. GLAESSER, *ibid.* 20, 516 (1963); F. SICUTERI, M. FANCIULLACI, G. FRANCHI & S. MICHELACCI, *Experientia* 19, 44 (1963).
- [4] ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Experientia* 18, 59 (1962).
- [5] Cf. R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, B. BERDE & H. KONZETT, *Experientia* 17, 377 (1961); ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, *ibid.* 17, 265 (1961); R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, P.-A. JAQUENOUD, J. PLESS & ED. SANDRIN, *Ann. New York Acad. Sci.* 104, 5 (1963); B. BERDE & R. A. BOISSONNAS, in *The Pituitary Gland*, Vol. 3 (G. W. HARRIS, editor, Pergamon Press 1964).
- [6] B. CAMERINO, G. DE CARO, R. A. BOISSONNAS, ED. SANDRIN & E. STÜRMER, *Experientia* 19, 339 (1963); E. STÜRMER, ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *ibid.* 20, 303 (1964).
- [7] E. SCHRÖDER & K. LÜBKE, *Experientia* 20, 19 (1964).
- [8] L. BERNARDI, G. BOSISIO, F. CHILLEMI, G. DE CARO, R. DE CASTIGLIONE, V. ERSPAMER, A. GLAESSER & O. GOFFREDO, *Experientia* 20, 306 (1964).
- [9] ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 46, 1637 (1963).
- [10] ED. SANDRIN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 47, 417 (1964).
- [11] N. B. NORTH & G. T. YOUNG, *Chemistry & Ind.* 1955, 1597; N. A. SMART, G. T. YOUNG & M. W. WILLIAMS, *J. chem. Soc.* 1960, 3902.
- [12] L. A. CARPINO, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 4427 (1957); F. C. McCAY & N. F. ALBERTSON, *ibid.* 79, 4686; G. W. ANDERSON & ANNE C. MCGREGOR, *ibid.* 79, 6180; ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, *Helv.* 41, 1852 (1958); R. SCHWYZER et al., *Helv.* 42, 1702 (1959); 44, 1136 (1961).
- [13] TH. WIELAND & G. PFLEIDERER, *Angew. Chem.* 67, 257 (1955).
- [14] R. A. BOISSONNAS & R. L. HUGUENIN, *Helv.* 43, 182 (1960).
- [15] R. A. BOISSONNAS, ST. GUTTMANN, R. L. HUGUENIN, P.-A. JAQUENOUD & ED. SANDRIN, *Helv.* 41, 1867 (1958).
- [16] R. KUHN & H. J. HAAS, *Angew. Chem.* 67, 785 (1955).