

- [5] H. D. LAW & V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4579 (1960); Z. BERÁNKOVÁ, I. RYCHLÍK, K. JOŠT, J. RUDINGER & F. ŠORM, Coll. czechoslov. chem. Commun. **26**, 2673 (1961); K. JOŠT, J. RUDINGER & F. ŠORM, *ibid.* **28**, 1706 (1963); W. SIDDEL, K. STURM & R. GEIGER, Chem. Ber. **96**, 1436 (1963).
- [6] V. DU VIGNEAUD, G. S. DENNING, S. DRABAREK & W. Y. CHAN, J. biol. Chemistry **238**, PC 1560 (1963); **239**, 472 (1964); ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, Helv. **46**, 1626 (1963).
- [7] R. A. BOISSONNAS, J.-F. PECHÈRE & ST. GUTTMANN, cité dans [3]; R. O. STUDER & W. D. CASH, J. biol. Chemistry **238**, 657 (1963); W. D. CASH & B. L. SMITH, *ibid.* **238**, 994 (1963).
- [8] W. Y. CHAN & V. DU VIGNEAUD, Endocrinology **71**, 977 (1962); R. KIMBROUGH, JR., W. D. CASH, L. A. BRANDA, W. Y. CHAN & V. DU VIGNEAUD, J. biol. Chemistry **238**, 1411 (1963).
- [9] V. DU VIGNEAUD, G. WINESTOCK, V. V. S. MURTI, D. B. HOPE & R. D. KIMBROUGH, J. biol. Chemistry **235**, PC 64 (1960); D. B. HOPE, V. V. S. MURTI & V. DU VIGNEAUD, *ibid.* **237**, 1563 (1962).
- [10] R. L. HUGUENIN & R. A. BOISSONNAS, Helv. **45**, 1629 (1962).
- [11] J. HONZL & J. RUDINGER, Coll. czechoslov. chem. Commun. **26**, 2333 (1961).
- [12] R. A. BOISSONNAS & ST. GUTTMANN, Helv. **43**, 190 (1960); J. MEIENHOFER & V. DU VIGNEAUD, J. Amer. chem. Soc. **82**, 6336 (1960).
- [13] P.-A. JAQUENOUD & R. A. BOISSONNAS, cité dans [3].
- [14] R. L. HUGUENIN, Helv. **47**, 1934 (1964).
- [15] TH. WIELAND & G. PFLEIDERER, Angew. Chem. **67**, 257 (1955).
- [16] ST. GUTTMANN & R. A. BOISSONNAS, Helv. **43**, 200 (1960).
- [17] K. R. BHATTACHARYA, J. DATTA & D. K. ROY, Arch. Biochemistry Biophysics **77**, 297 (1958).
- [18] J. PLESS & R. A. BOISSONNAS, Helv. **46**, 1609 (1963).
- [19] A. SCHÖNBERG & Y. ISKANDER, J. chem. Soc. **1942**, 90.
- [20] H. B. F. DIXON, Biochim. biophysica Acta **34**, 251 (1959).
- [21] R. L. HUGUENIN & ST. GUTTMANN, Helv. **48**, 1885 (1965).
- [22] O. H. LOWRY, N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL, J. biol. Chemistry **193**, 265 (1951).
- [23] M. BERGMANN, L. ZERVAS, H. RINKE & H. SCHLEICH, Z. physiol. Chem. **224**, 33 (1934).
- [24] Z. J. VEJDĚLEK, Coll. czechoslov. chem. Commun. **15**, 935 (1950).

## 81. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen

50. Mitteilung [1]

### Die Konfiguration der Arcanose

von G. Roncari und W. Keller-Schierlein

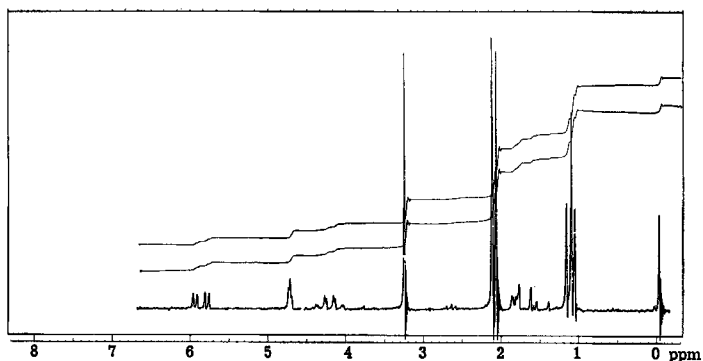
(23. XI. 65)

Das Makrolid-Antibioticum *Lankamycin* [2] gibt bei der sauren Hydrolyse u. a. zwei Zucker, die Lankavose und die 4-O-Acetyl-arcanose [3]. Die letztere wurde durch Abbaureaktionen als 4-O-Acetylderivat eines Stereoisomeren der Cladinose (I, R = CH<sub>3</sub>) bestimmt. Der Cladinose, einem Baustein des Erythromycins, sowie ihrer 3-O-Demethylverbindung, der Mycarose (I, R = H), konnte kürzlich auf Grund des Studiums von NMR.-Spektren [4] und durch teilweise stereospezifisch verlaufende Synthesen [5] [6] sowie durch Abbau der Mycarose zur L-Milchsäure [6] die L-*ribo*-Konfiguration (I) zugeordnet werden.

Über die Stereochemie der Arcanose stand bisher lediglich fest, dass am C-Atom 3 die gleiche absolute Konfiguration besteht wie bei der Cladinose [3]. Ferner kann den

NMR.-Spektren der Arcanose und ihrer Derivate entnommen werden, dass die H-Atome an C-4 und C-5 im Gegensatz zur Cladinose nicht diaxial angeordnet sind. Am klarsten ist diese Beziehung im Spektrum der 1,4-Di-O-acetyl-arcanose (III) [3] (Figur) zu erkennen. Die den Protonen an C-4 ( $\delta = 4,72$  ppm) und C-5 ( $\delta = 4,21$  ppm) entsprechenden Signale sind durch gegenseitige Wechselwirkung mit kleiner Kopplungskonstante ( $J = 1$  bis 1,5 cps) aufgespalten. Für diaxiale H-Atome wäre dagegen eine Kopplungskonstante von ca. 10 cps zu erwarten, wie sie in den Spektren der Cladinose und ihrer Derivate [4] tatsächlich zu beobachten ist.

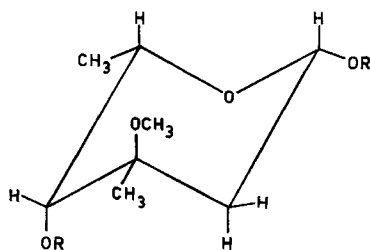
Das Signal bei  $\delta = 4,72$  ist nicht, wie erwartet, ein Dublett, sondern besitzt ungefähr die Form eines Triplets. Die Kopplungskonstante ( $J$  ca. 1 cps) tritt wieder auf beim Signal bei  $\delta = 1,95$  ppm für das äquatoriale Wasserstoffatom an C-2. Wir haben hier somit den nicht sehr häufigen Fall einer «long-range»-Wechselwirkung über ein gesättigtes C-Atom hinweg.



NMR.-Spektrum von 1,4-Di-O-acetyl-arcanose (in  $CDCl_3$ )

Aus dem NMR.-Spektrum (Fig.) geht ferner hervor, dass die 1,4-Di-O-acetyl-arcanose praktisch nur diejenige der beiden anomeren Formen (III a und b) enthält, welche eine äquatoriale Lage der 1-O-Acetylgruppe aufweist. Das H-Atom an C-1 (Signal bei  $\delta = 5,88$  ppm) muss nämlich axial angeordnet sein, da es mit einem der beiden Wasserstoffe an C-2 eine diaxiale Wechselwirkung ( $J = 9$  cps) zeigt, während zum andern Wasserstoff an C-2 eine axial-äquatoriale Beziehung ( $J = 2,5$  cps) besteht. Gemäss den unten abgeleiteten Beziehungen entspricht dies der  $\beta$ -Konfiguration IIIb. Bei der freien Arcanose in Lösung zeigen zusätzliche Signale dagegen das Vorliegen eines Anomerengemisches (IIa und b) an.

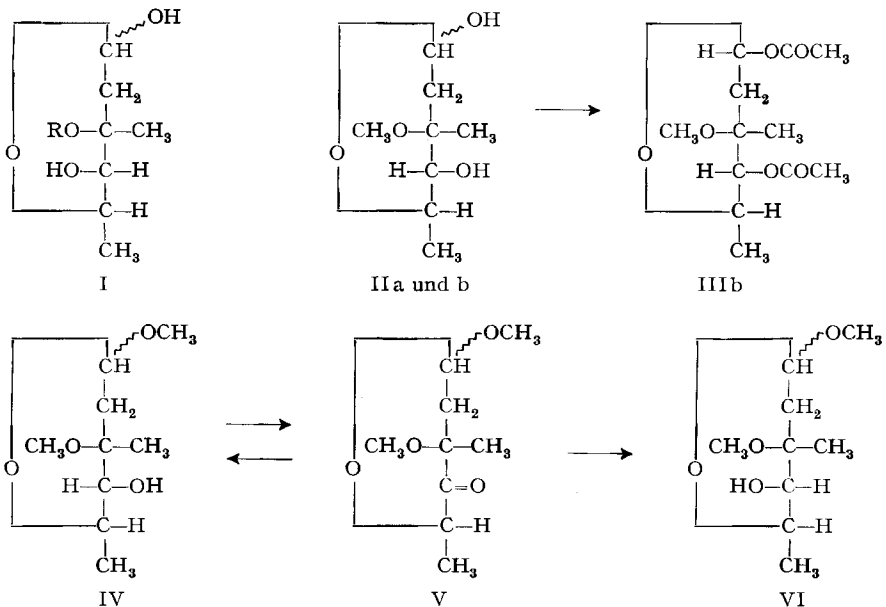
Eine konfigurative Möglichkeit, die diesen Befunden gerecht wird, besteht darin, dass sich die Arcanose lediglich in der Konfiguration am C-Atom 4 von der Cladinose



IIb: R = H  
IIIb: R =  $CH_3CO$

unterscheidet (Formeln IIa und IIb). Wir konnten diese Vermutung bestätigen durch Überführung der Arcanose in Cladinose mittels einer Reaktionsfolge, bei der eine Umkehr der Konfiguration nur am C-Atom 4 möglich war.

Methylarcanosid (IV) [3] gab mit Chromtrioxid in Pyridin in 20-proz. Ausbeute ein Keton V, dessen Ketogruppe sich durch eine IR.-Absorptionsbande bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  (in Tetrachlorkohlenstoff) zu erkennen gibt. Das NMR.-Spektrum (s. exper. Teil) ist mit der Konstitution V in Übereinstimmung. Die Reduktion dieses Ketons mit Lithiumaluminiumhydrid führte zu einem Gemisch, das bei der Dünnschichtchromatographie im wesentlichen zwei Flecke gab. Der Rf-Wert des Hauptproduktes stimmte mit dem des Methylcladinosids (VI) überein, während als Nebenprodukt Methylarcanosid (IV) nachgewiesen wurde.



Die beiden stereoisomeren Methylglykoside liessen sich durch Chromatographie an Kieselgel trennen. Das leichter eluierbare, im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Hauptprodukt wurde in einer Ausbeute von etwa 40% erhalten. Das NMR.-Spektrum der Verbindung stimmte mit demjenigen von authentischem Methylcladinosid in den wesentlichen Merkmalen überein.

Es zeigte sich aber, dass das durch Umwandlung aus Arcanose gewonnene Produkt offenbar praktisch einheitlich war, während das durch Methylierung von Cladinose hergestellte Vergleichspräparat ein Gemisch der beiden anomeren Glykoside darstellte, was sich im NMR.-Spektrum durch einige schwache zusätzliche Signale bemerkbar machte. Auch im IR.-Absorptionsspektrum des Vergleichspräparates kommen zu den Hauptbanden, die mit denen des Umwandlungsproduktes aus Arcanose übereinstimmen, einige wenige schwächere Absorptionsbanden im «Fingerprint»-Gebiet hinzu, die wir der anomeren Verbindung zuschreiben. Endlich zeigte das aus Arcanose hergestellte Methylcladinosid eine deutliche optische Drehung ( $[\alpha]_D =$

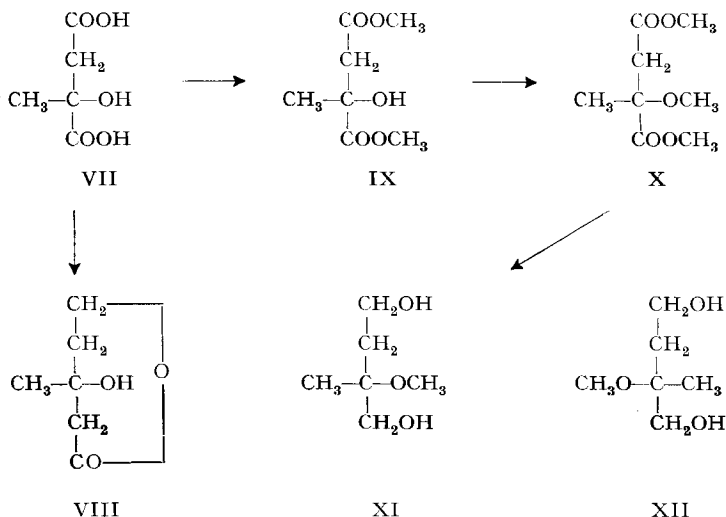
– 25,4° in Feinsprit), während das authentische Anomerengemisch keine messbare Drehung aufwies.

Durch saure Hydrolyse des aus Arcanose hergestellten Methylcladinosids gelangten wir schliesslich zur Cladinose (I), die dem natürlichen anomeren Gleichgewichtsgemisch entsprach und in jeder Beziehung mit natürlicher Cladinose identisch war.

Das bei der Reduktion des Ketons V als Nebenprodukt erhaltene Methylarcanosid wurde in einer Ausbeute von 18% isoliert und in der üblichen Weise identifiziert. – Durch diese Reaktionsfolge ist die *L-xylo*-Konfiguration II der Arcanose bewiesen.

Die absolute Konfiguration der Mycarose, und somit auch diejenige des mit der Mycarose verknüpften Zuckers Cladinose, wurde von HOFHEINZ, GRISEBACH & FRIEBOLIN [4] aus den optischen Drehungen der beiden anomeren Methylmycaroside nach der HUDSON'schen Regel abgeleitet. Die beiden Zucker gehören darnach der *L*-Reihe an. LEMAL, PACTH & WOODWARD [6] bestätigten diese Zuordnung durch Abbau der Mycarose zu (optisch nicht ganz einheitlicher) *L*-Milchsäure. Schon bevor diese beiden Arbeiten bekannt wurden, haben wir die absolute Konfiguration am C-3-Atom der Arcanose und Cladinose auf einem anderen Weg bestimmt. Als wichtiges Abbauprodukt dieser beiden Zucker war früher [3] das rechtsdrehende 2-Methoxy-2-methylbutan-1,4-diol (XII) erhalten worden. Kürzlich haben nun WEBER & ARIGONI [7] die synthetische Citramalsäure (VII) nach bekannten Methoden [8] in die Enantiomeren gespalten und die mittels Brucin leichter zugängliche rechtsdrehende Form mit dem «unnatürlichen» *S*-(+)-Mevalonsäurelacton (VIII) [9] verknüpft. Damit ist die absolute Konfiguration der (+)-Citramalsäure im Sinn der Formel VII als *S*-Konfiguration aufgeklärt.

Wir haben den Dimethylester IX der *S*-(+)-Citramalsäure<sup>1)</sup> mit Methyljodid und Bariumoxid in Dimethylformamid methyliert [10]. Das Methylierungsprodukt X liess sich nicht völlig vom Dimethylformamid befreien und wurde nicht analysenrein



<sup>1)</sup> Herrn Professor ARIGONI danken wir bestens für die Überlassung der opt. aktiven Citramalsäure.

erhalten. Für die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurde daher ein Rohprodukt eingesetzt. Das 2-Methoxy-2-methyl-butan-1,4-diol (XI) konnte aus dem Reduktionsgemisch leicht durch Chromatographie an Kieselgel rein isoliert werden.

Der synthetische Alkohol XI stimmte nach IR.-Absorptionsspektrum, NMR.-Spektrum und Dünnschichtchromatographie mit dem Abbauprodukt aus Cladinose und Arcanose überein. Die Drehungsrichtung des polarisierten Lichtes war aber – bei übereinstimmenden absoluten Werten – entgegengesetzt. Für den Abbaualkohol XII, und somit auch für das C-Atom 3 der Cladinose und der Arcanose, ist somit die *R*-Konfiguration bewiesen, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der erwähnten Arbeitsgruppen [4] [6].

Da die absoluten Drehungswerte der Diole XI und XII klein sind ( $[\alpha]_D$  ca.  $|2|^\circ$ ), wurden die Drehungen an ca. 8-proz. Lösungen gemessen und aus 10 Einzelbestimmungen gemittelt. Der Bestimmungsfehler wird dadurch kleiner als  $0,3^\circ$ , so dass die erhaltenen Werte als gesichert gelten müssen. Zudem wurden die Proben durch Chromatographie an Kieselgel und durch Destillation gereinigt und ihre Einheitlichkeit durch Dünnschichtchromatographie geprüft. Die Analysenproben erwiesen sich dabei als völlig rein.

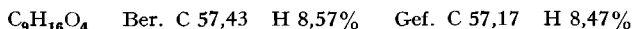
**Experimentelles.** – *Allgemeines.* Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen, Modell A 60, aufgenommen. Als interne Referenz diente Tetramethylsilan. Chemische Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten (ppm) angegeben, die Spin-Spin-Wechselwirkungen ( $J$ ) in Hertz. Es bedeuten: *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *b* = nicht aufgelöste Anhäufung von Signalen.

Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektrographen, Modell 21, aufgenommen.

Für die Bereitung der Dünnschichtplatten wurde «Kieselgel G MERCK, für Dünnschicht-Chromatographie», für die präparative Chromatographie «Kieselgel MERCK, 0,05–0,20 mm» verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf  $140^\circ$  entwickelt.

*Oxydation von Methylarcanosid.* Ein Gemisch von 2,0 g Chrom(VI)-oxid und 20 ml Pyridin wurde mit 1,9 g Methylarcanosid in 20 ml Pyridin versetzt und 4 Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde in Eis gekühlt, mit 85 ml 6*N* Salzsäure angesäuert und viermal mit je 200 ml Chloroform ausgezogen. Den Eindampfrückstand der mit Natriumsulfat getrockneten Auszüge löste man in Äther, filtrierte von unlöslichem ab und dampfte erneut ein. Das erhaltene schwach gelbe Öl wurde an 30 g Kieselgel mit Benzol-Äthylacetat 95:5 als Elutionsmittel chromatographiert. Die zweite und dritte Fraktion (je 50 ml) enthielten 376 mg des Ketons V. Weitere Eluate mit demselben Lösungsmittelgemisch lieferten 200 mg Nebenprodukte. Bei der anschließenden Elution mit Chloroform wurden 719 mg Ausgangsmaterial und 114 mg Arcanose erhalten.

Die Ketonfraktion gab bei der Destillation im Hochvakuum bei  $35^\circ$  ein farbloses, chromatographisch einheitliches Öl.



Das in  $\text{CCl}_4$  aufgenommene IR.-Absorptionsspektrum zeigt im  $\nu(\text{OH})$ -Gebiet keine Absorption. Die Ketonbande liegt bei  $1730 \text{ cm}^{-1}$ . NMR.-Spektrum in  $\text{CCl}_4$ :  $\delta = 1,18 \text{ ppm}$  (*s*, 3 H;  $\text{CH}_3$  an C-3);  $1,23 \text{ ppm}$  (*d*,  $J = 6,5$ , 3 H; C-6);  $1,80 \text{ ppm}$  (*m*,  $J_{2a,2c} = 14$ ;  $J_{2a,1a} = 9$ ; axiales H an C-2);  $2,25 \text{ ppm}$  (*m*,  $J_{2e,2a} = 14$ ;  $J_{2e,1a} = 2,5$ ; äquatoriales H an C-2);  $3,04 \text{ ppm}$  (*s*, 3 H;  $\text{OCH}_3$  an C-3);  $3,38 \text{ ppm}$  (*s*, 3 H;  $\text{OCH}_3$  an C-1);  $4,22 \text{ ppm}$  (*q*,  $J = 6,5$ ; C-5);  $4,88 \text{ ppm}$  (*m*,  $J_{1,2a} = 9$ ,  $J_{1,2e} = 2,5$ ; C-1).

*Methylcladinosid.* Zu 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absolutem Äther wurden 400 mg des Ketons V in 50 ml Äther getropft und das Gemisch über Nacht gerührt. Das überschüssige Reduktionsmittel wurde anschliessend mit Äthylacetat zersetzt, dann wurden etwas gesättigte

Natriumsulfatlösung und später wasserfreies Natriumsulfat zugefügt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äthylacetat nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Das farblose Öl gab im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecke, die mit Methylarcanosid bzw. Methylcladinosid übereinstimmen. – Das Rohprodukt wurde an 40 g Kieselgel chromatographiert und mit Benzol-Äthylacetat 3:1 eluiert. Man erhielt zuerst 166 mg reines Methylcladinosid, dann 35 mg Gemisch und zuletzt 88 mg reines Methylarcanosid.

Die IR.- und NMR.-Spektren des durch Destillation gereinigten Methylcladinosids waren mit denjenigen einer authentischen Probe nahezu identisch.  $[\alpha]_D = -25,4^\circ$  ( $c = 4,95$  in Feinsprit). Für authentisches Methylcladinosid:  $[\alpha]_D$  ca.  $0^\circ$  ( $c = 4,96$  in Feinsprit).

*Cladinose.* Das durch Reduktion des Ketons V erhaltene Methylcladinosid wurde drei Tage in 2 ml 1N Salzsäure und 2 ml Dioxan bei Zimmertemperatur hydrolysiert. Das durch Chromatographie an Kieselgel und Destillation im Hochvakuum gereinigte Produkt gab im Dünnschichtchromatogramm einen einzigen Fleck, der mit demjenigen von authentischer Cladinose übereinstimmte.  $[\alpha]_D = -18,5^\circ$  ( $c = 2,67$  in Feinsprit); für authentische Cladinose wurde unter gleichen Bedingungen  $[\alpha]_D = -17,9^\circ$  gefunden. Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Präparate waren völlig identisch.

*S-(+)-Citramalsäure-dimethylester.* Eine Lösung von 500 mg S-(+)-Citramalsäure [7] in 5 ml absolutem Methanol wurde mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Dimethylester (farbloses viskoses Öl) direkt weiter verarbeitet.

*S-(+)-2-Methoxy-2-methyl-butan-1,4-diol.* Eine Lösung von 500 mg S-(+)-Citramalsäure-dimethylester in 10 ml absolutem Dimethylformamid wurde 18 Std. mit 2 ml Methyljodid und 2 g fein pulverisiertem Bariumoxid bei Zimmertemperatur gerührt. Der gelbe Brei wurde in 100 ml Chloroform eingetragen und vom Bariumoxid abfiltriert. Die gelbe Lösung wurde mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Den öligen Rückstand, der noch etwas Dimethylformamid enthielt, löste man in 100 ml absolutem Dioxan. Nach Zugabe von 2 g Lithiumaluminiumhydrid wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht und dann das Gemisch mit gesättigter Natriumsulfatlösung versetzt. Nach Umschütteln mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Den öligen Rückstand chromatographierte man an 20 g Kieselgel. Mit 300 ml Chloroform wurden geringe Mengen an Nebenprodukten eluiert und mit 200 ml Essigester ca. 300 mg dünn-schichtchromatographisch einheitliches Reduktionsprodukt. Dieses wurde bei  $120^\circ$  Badtemperatur (10 Torr) destilliert und fiel als farbloses Öl an.

$C_6H_{14}O_3$  Ber. C 53,71 H 10,52  $OCH_3$  23,13% Gef. C 53,71 H 10,45  $OCH_3$  23,19%

Das IR.-Absorptionsspektrum und das in  $CDCl_3$  gemessene NMR.-Spektrum stimmten mit denen des Abbau-Diols aus Cladinose und aus Arcanose [3] völlig überein. Im Dünnschichtchromatogramm waren das synthetische und die durch Abbau erhaltenen Präparate nicht zu unterscheiden.  $[\alpha]_D = +2,69^\circ \pm 0,3^\circ$  ( $c = 8,08$  in Feinsprit).

Das früher durch Abbau von Arcanose erhaltene Präparat [3] wurde erneut destilliert und erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als einheitlich.  $[\alpha]_D = -2,86^\circ \pm 0,3^\circ$  ( $c = 8,32$  in Feinsprit).

Die Mikroanalysen wurden in unserem Mikrolaboratorium (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

#### SUMMARY

The L-xylo configuration of arcanose, a sugar from the antibiotic lankamycin, has been proven by its transformation into cladinose. The determination of the absolute configuration at C-3 of arcanose and cladinose has been accomplished utilizing a new procedure.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 49. Mitteilung: W. KELLER-SCHIERLEIN, P. MERTENS, V. PRELOG & A. WALSER, *Helv.* **48**, 710 (1965).
- [2] W. KELLER-SCHIERLEIN & G. RONCARI, *Helv.* **47**, 78 (1964); E. GÄUMANN, R. HÜTTER, W. KELLER-SCHIERLEIN, L. NEIPP, V. PRELOG & H. ZÄHNER, *Helv.* **43**, 601 (1960).
- [3] W. KELLER-SCHIERLEIN & G. RONCARI, *Helv.* **45**, 138 (1962).
- [4] W. HOFHEINZ, H. GRISEBACH & H. FRIEBOLIN, *Tetrahedron* **18**, 1265 (1962).
- [5] F. KORTE, U. CLAUSSEN & K. GÖHRING, *Tetrahedron* **18**, 1257 (1962).
- [6] D. M. LEMAL, P. D. PACHT & R. B. WOODWARD, *Tetrahedron* **18**, 1275 (1962).
- [7] H. WEBER, Diss. ETH Zürich, Nr. 3591 (1965). Vgl. auch P. A. VON DER MÜHLL, G. SETTIMI, H. WEBER & D. ARIGONI *Chimia* **19**, 595 (1965).
- [8] H. A. BARKER in M. J. COON, *Biochemical Preparations* **9**, 25 (1962).
- [9] M. EBERLE & D. ARIGONI, *Helv.* **43**, 1508 (1960).
- [10] R. KUHN, H. EGGE, R. BROSSMER, A. GAUHE, P. KLESSE, W. LOCHINGER, E. RÖHM, H. TRISCHMANN & D. TSCHAMPEL, *Angew. Chem.* **72**, 805 (1960).

**82. Synthèse de la désamino<sup>1</sup>-Orn<sup>8</sup>-vasopressine,  
de la désamino<sup>1</sup>-Phe<sup>2</sup>-Orn<sup>8</sup>-vasopressine, de la désamino<sup>1</sup>-Ile<sup>3</sup>-Orn<sup>8</sup>-vaso-  
pressine (= désamino<sup>1</sup>-Orn<sup>8</sup>-oxytocine)  
et de la désamino<sup>1</sup>-Phe<sup>2</sup>-Ile<sup>3</sup>-Orn<sup>8</sup>-vasopressine  
(= désamino<sup>1</sup>-Phe<sup>2</sup>-Orn<sup>8</sup>-oxytocine)**

par **R. L. Huguenin**

(29 XI 65)

Les vasopressines se distinguent de l'oxytocine principalement par la présence, en position 8, d'un acide aminé comportant à l'extrémité de sa chaîne latérale un groupe basique, cet acide aminé étant la lysine dans le cas de la vasopressine de Porc et d'Hipopotame, et l'arginine chez les autres mammifères étudiés. La présence de ce groupe basique (un groupe guanidino en position  $\delta$  dans le cas de l'arginine, et un groupe amino en position  $\epsilon$  dans celui de la lysine) joue un rôle important dans la manifestation des activités vasopressiques (activité antidiurétique et activité pressorique) car, en son absence, ces activités sont fortement réduites.

Le remplacement de l'arginine ou de la lysine par un autre acide aminé basique, l'ornithine (comportant un groupe  $\delta$ -amino, lui aussi à l'extrémité de la chaîne latérale), avait conduit à un analogue, l'Orn<sup>8</sup>-vasopressine [1], doué d'une activité pressorique presque égale à celle de l'arginine-vasopressine, mais d'une activité antidiurétique quatre fois plus faible, ce qui lui conférait une certaine sélectivité en faveur de l'activité pressorique. Cette sélectivité se trouva encore renforcée par remplacement, dans l'Orn<sup>8</sup>-vasopressine, de la tyrosine en position 2 par la phénylalanine (Phe<sup>2</sup>-Orn<sup>8</sup>-vasopressine [2]), ou de la phénylalanine en position 3 par l'isoleucine (Ile<sup>3</sup>-Orn<sup>8</sup>-vasopressine = Orn<sup>8</sup>-oxytocine [1]), ou encore de la séquence Tyr-Phe (2-3) par la séquence Phe-Ile (Phe<sup>2</sup>-Ile<sup>3</sup>-Orn<sup>8</sup>-vasopressine = Phe<sup>2</sup>-Orn<sup>8</sup>-oxytocine [2]), l'activité pressorique subissant elle-même cependant une certaine diminution.

La suppression du groupe amino N-terminal dans les molécules d'oxytocine [3], de lysine-vasopressine [4] et d'arginine-vasopressine [5] [6] ayant été suivie d'une