

SUMMARY

Vitamin A₂ acid (m.p. 176–178°) has been prepared by the WITTIG reaction of (dehydro-β-ionylidene-ethyl)-triphenylphosphonium bromide and *n*-butyl β-formylcrotonate. Reduction of this acid with lithium-aluminium hydride gave a mixture of all-*trans*- and 13-*cis*-vitamin A₂, which could be separated by chromatography. The same mixture has been obtained from vitamin A acid according to the first vitamin A₂ synthesis by FARRAR, HAMLET, HENBEST & JONES.

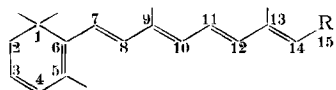
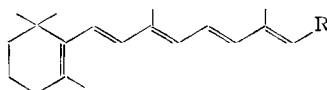
Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel

65. Synthesen in der Vitamin-A₂-Reihe4. Mitteilung¹⁾Physikalische Eigenschaften von isomeren Vitamin-A- und Vitamin-A₂-Verbindungen

von C. v. Planta, U. Schwieter, L. Chopard-dit-Jean, R. Rüegg,
M. Kofler und O. Isler

(12. I. 62)

Die drei vorangehenden Mitteilungen¹⁾ hatten die Synthese von 6 Reihen isomerer Vitamin-A₂-Verbindungen zum Inhalt. In dieser Arbeit werden die physikalischen Eigenschaften dieser Vitamin-A₂-Verbindungen beschrieben und mit denjenigen der entsprechenden Vitamin-A-Verbindungen verglichen.

A₂-Reihe

A-Reihe

R = CH₂OH, CHO, COOH, COOCH₃

Untersucht wurden ausser den in den Formeln dargestellten ungehinderten all-*trans*-Verbindungen 3 weitere ungehinderte Isomere (9-*cis*, 13-*cis*; 9,13-di-*cis*) sowie 2 Isomere mit sterischer Hinderung (11-*cis*, 11,13-di-*cis*).

1. Ultraviolett-Absorptionsspektren²⁾. – In den Tabellen 1 und 2 sind die Extinktionskoeffizienten (*E*) und Wellenlängen maximaler Absorption (λ_{max}) der isomeren Vitamin-A₂- und Vitamin-A-Verbindungen sowie je zweier Dehydro-Reihen im ultravioletten Spektralbereich zusammengestellt. Entsprechend der längeren konjugierten Kette sind die Absorptionsmaxima der Elektronenspektren der Vitamin-A₂-Isomeren um ca. 25 mμ langwelliger als diejenigen der entsprechenden Vitamin-A-Verbindungen.

¹⁾ 1. Mitt.: Helv. 45, 517 (1962); 2. Mitt.: Helv. 45, 528 (1962); 3. Mitt.: Helv. 45, 541 (1962).

²⁾ Die Ultraviolettsspektren wurden mit einem CARY Typ 14 Spektrophotometer aufgenommen.

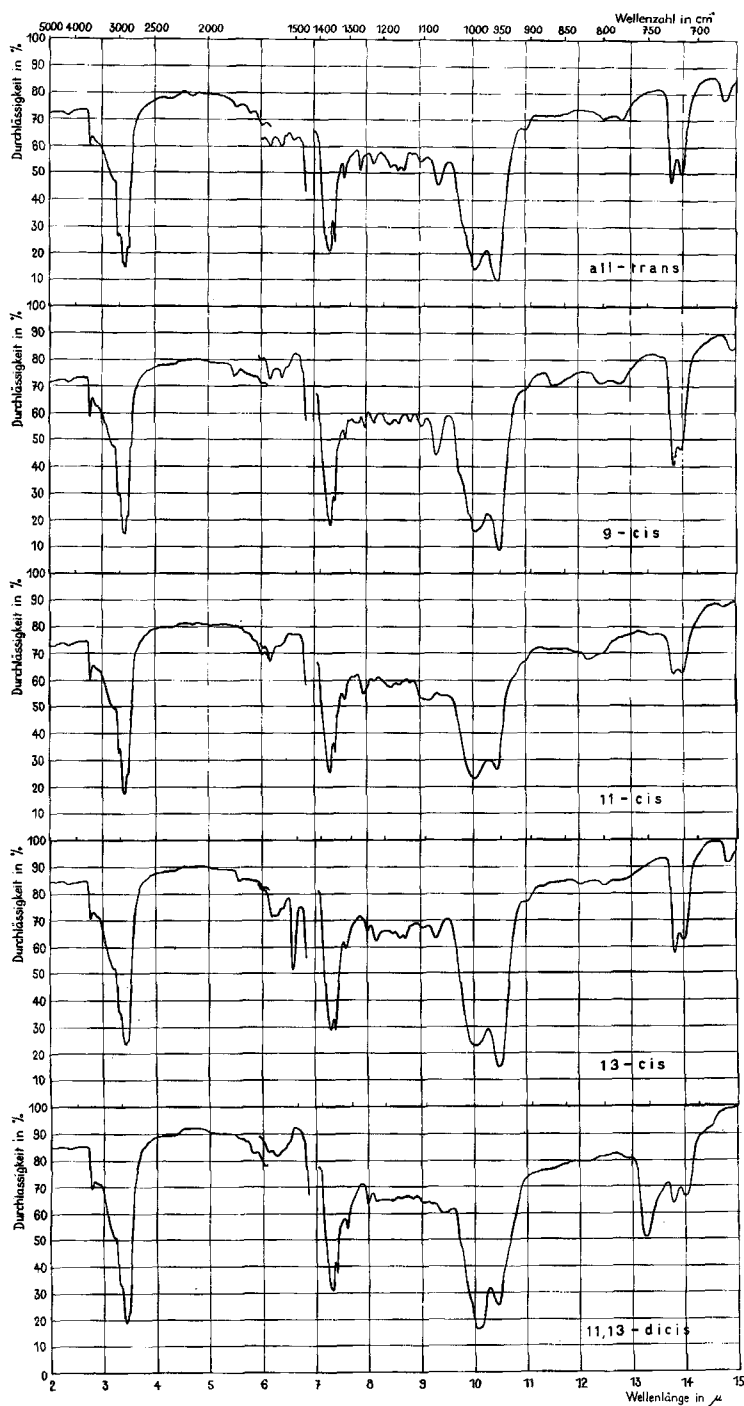
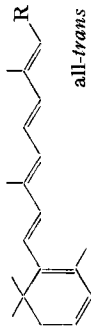
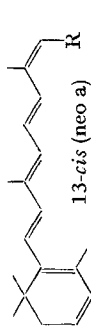
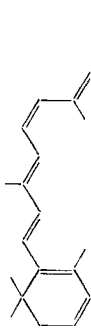
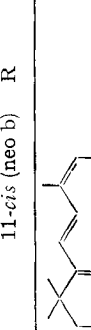


Fig. 1. Infrarot-Absorptionsspektren der isomeren Vitamin-A₂-alkohole

Tabelle 1. Absorptionsmaxima (in Feinsprit) und Schmelzpunkte von Vitamin-A₂-Verbindungen

Vitamin-A ₂ -Verbindungen	Alkohol (R = CH ₂ OH)			p-Phenylazobenzoat			Aldehyd (R = CHO)			Säure (R = COOH)			Säuremethylester (R = COOCH ₃)		
	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Vit.-A.* Aktivität	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$
 all-trans	63-65	350	1455	ca. 40% a) b)	96-98	339	1280	78-79	401	1470	183-184	370-376	44-46	376-377	1340-1346
	17-19	286	715		74-76	288	585		314S	395		305S		307S	416
 13-cis (neo a)	73-74	352	1375	ca. 26% b)	96-98	339	1230		395	1180	154-156	372-376	Öl	377	1190
		288	649			290	572	Öl	314S	412		305S		307S	392
		277	493			280S	414								
 11-cis (neo b)	Öl	344	990	—		326	1058		393	882	—	—	—	—	—
		286	566		38-40	289S	508	Öl	321S	512	—	—	—	—	—
		278S	493						252	452					
 9-cis (iso a)	77-79	348	1143	—		338	1150		391	1208	159-161	369-374	Öl	374	1180
		287	919		83-85	289	726	54-56	315	672		300		303	527
		277	767			280S	603								

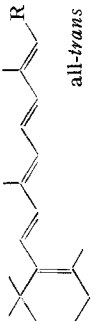
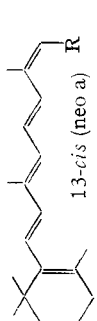
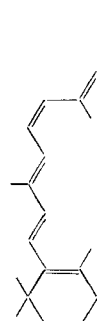
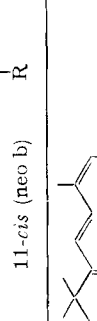
	91-93 290 S 277	337 905 462 470	—	82-84	325 280 S	1024 412	Öl	386 269 261 388 sehr instabil	963 392 388	—	—	—	—	—	—
	unter- halb — 30	350 1030 288 761 280 S 636	< 8% ^{b)}	81-83	337 290 280 S 514	1100 665	—	—	—	120-366 1107 122 302 528	68- 371 70 306	993 479	—	—	—
	Öl	342 286 1100 460	—	64-66	336 1155 289 S 520	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Öl	342 286 882 480	—	27-30	—	—	Öl	374 249	703 431	—	—	—	—	—	—

S = Schulter *) Bezogen auf all-*trans*-Vitamin-A-alkohol.

a) E. M. SHANTZ & J. H. BRINKMAN, J. biol. Chemistry 183, 467 (1950).

b) G. B. BRUBACHER, unveröffentlichte vorläufige Resultate.

Tabelle 2. *Absorptionsmaxima (in Feinsprit) und Schmelzpunkte von Vitamin-A-Verbindungen*

Vitamin-A-Verbindungen	Alkohol (R = CH ₂ OH)			<i>p</i> -Phenyl-azobenzat			Aldehyd (R = CHO)			Säure (R = COOH)			Säuremethylester (R = COOCH ₃)		
	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Vit.* A-Akt.	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Vit.† A-Akt.	Smp. (°C)	λ_{max} (m μ)	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	Smp. (°C)
	62-64	325	1832 ^{b)}	100%	79-80 ^{a)}	325	1650 ^{a)}	57 ^{g)}	381	1530 ^{g)}	91%	179-180 ^{c)}	350	1510	56-56,5 ^{c)}
all- <i>trans</i>						328		65 ^{g)}						354	1415
	58-60 ^{c)}	328	1686 ^{c)}	75%	94-96 ^{c)}	—	—	77 ^{g)}	375	1250 ^{g)}	93%	174-175 ^{c)}	354	1325 ^{c)}	66-67 ^{c)}
13- <i>cis</i> (neo a)									257	336				359	1220 ^{c)}
	Öl ^{d)}	319	1220 ^{e)}	23%	67 ^{d)}	—	—	63,5-64,4 ^{f)}	376,5	878 ^{e)}	48%	94-96 ^{h)}	342	926 ^{h)}	—
11- <i>cis</i> (neo b)		233	370						290	412			243	426	—
									254	614					
	81,5-82,5 ^{c)}	323	1477 ^{c)}	22%	79-80 ^{c)}	—	—	64 ^{g)}	373	1270 ^{g)}	19%	189-191 ^{c)}	345	1230	36-38 ^{c)}
9- <i>cis</i> (iso a)		258	382 ^{h)}											438	1130 ^{c)}

	86-88 j)	311	1024d)	15%†	99- 100h)	317,5 h)	1050 h)	Öl	373	700b)	31%	—	—	—	—	—
	58-59 c)	324 263	1379c) 330d)	24%	91,5- 92,5c)	—	—	49f) 85f)	368	1140f)	17%	135- 136c)	346	1150 c)	Öl c)	352 1080 c)
	Öld)	317	1215d)	—	113,5-321,5 115 256 xd)	780xd) 1215 (Cyclo- hexan)	—	—	—	—	—	97- 99d)	341	1112 j)	—	—
	Öld)	317	1128d)	—	111- 112 xd)	321 734xd) 256 1210 (Cyclo- hexan)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*) Vitamin-A-Aktivität der Acetate, S. R. AMES *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 77, 4134 (1955).

x) = β -Anthrachinon-carbonsäureester.

†) S. R. AMES *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 77, 4136 (1955); S. R. AMES, Annu. Rev. Biochem. 27, 375 (1958).

a) O. ISLER *et al.*, Helv. 30, 1911 (1947).

b) J. BOLDINGH *et al.*, Nature 168, 598 (1951).

c) C. D. ROBESON *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 77, 4111 (1955).

d) W. OROSHNIK, J. Amer. chem. Soc. 78, 2651 (1956).

e) D. K. BROWN & G. WALD, J. biol. Chemistry 222, 865 (1956).

f) J. M. DIETERLE & C. D. ROBESON, Science 120, 219 (1954).

g) C. D. ROBESON *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 77, 4120 (1955).

h) G. WALD *et al.*, Proc. nat. Acad. Sci. USA 41, 438 (1955).

j) Unveröffentlichte eigene Resultate.

2. Infrarot-Absorptionsspektren. – Fig. 1 zeigt die Infrarot-Absorptionsspektren der isomeren Vitamin-A₂-alkohole³⁾. Der Vergleich der Spektren ergibt, dass die Intensität der *trans*-CH=CH-«wagging»-Schwingungsbande bei 960 cm⁻¹ bei den gehinderten (11-*cis*) Isomeren kleiner ist als bei den ungehinderten. Dies war zu erwarten, da die ungehinderten Isomeren eine zweifach substituierte *trans*-Doppelbindung mehr haben als die gehinderten.

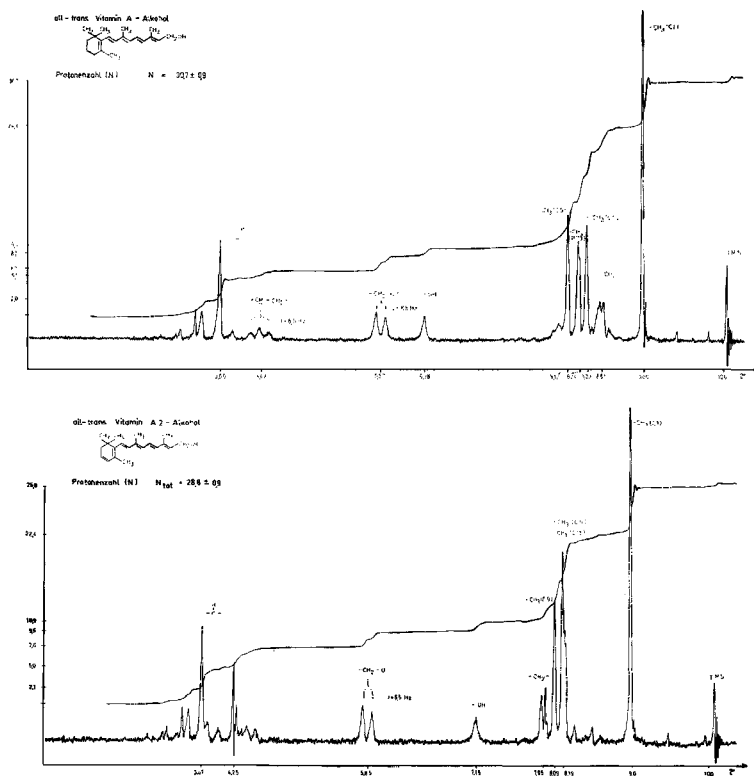


Fig 2a. Protonenresonanzspektren von Vitamin-A- und Vitamin-A₂-alkohol und -aldehyd

3. Protonenresonanzspektren. – a) *Isomere Vitamin-A₂- und Vitamin-A-Verbindungen.* Im Protonenresonanzspektrum⁴⁾ von Vitamin A und Vitamin A₂ ist es möglich, die Methylresonanzen den verschiedenen Methylgruppen in der Molekel zuzuordnen. Fig. 2 a u. b zeigten die Protonenresonanzspektren von all-*trans*-Vitamin-A₂-alkohol und -aldehyd je im Vergleich zu den entsprechenden Vitamin-A-Verbindungen. Die elektronische Integration (s. Fig. 2) gibt etwas zu hohe Werte für die totale Protonenzahl (N_{tot}) der Molekel, da die Seitenbänder der Resonanzlinien nicht ganz unterdrückt werden konnten und einen Beitrag zum Integral geben.

³⁾ Aufgenommen in 0,1M Lösung in CS₂ und CHCl₃ mit einem PERKIN-ELMER 21 Infrarot-Spektrophotometer.

⁴⁾ Die Protonenresonanzspektren wurden in 10-proz. Lösung in CS₂ mit einem HR 60 Kernresonanz-Spektrometer (VARIAN) einer Senderfrequenz von 56,4 MHz aufgenommen.

Die am stärksten magnetisch abgeschirmte Methylgruppe im all-*trans*-Vitamin-A-alkohol ist diejenige am ringseitigen Ende der konjugierten Kette⁵⁾, also diejenige an C-5. Im all-*trans*-Vitamin-A₂-alkohol ist diese Methylgruppe nicht mehr am Ende der konjugierten Kette und ihre Resonanz überlappt daher mit der Methylgruppe an C-13. Dass es sich bei der Resonanz mit dem τ -Wert 8,19 resp. 8,24 um die Methylgruppe am C-Atom 13 handelt, geht aus dem Vergleich mit den Spektren der Alde-

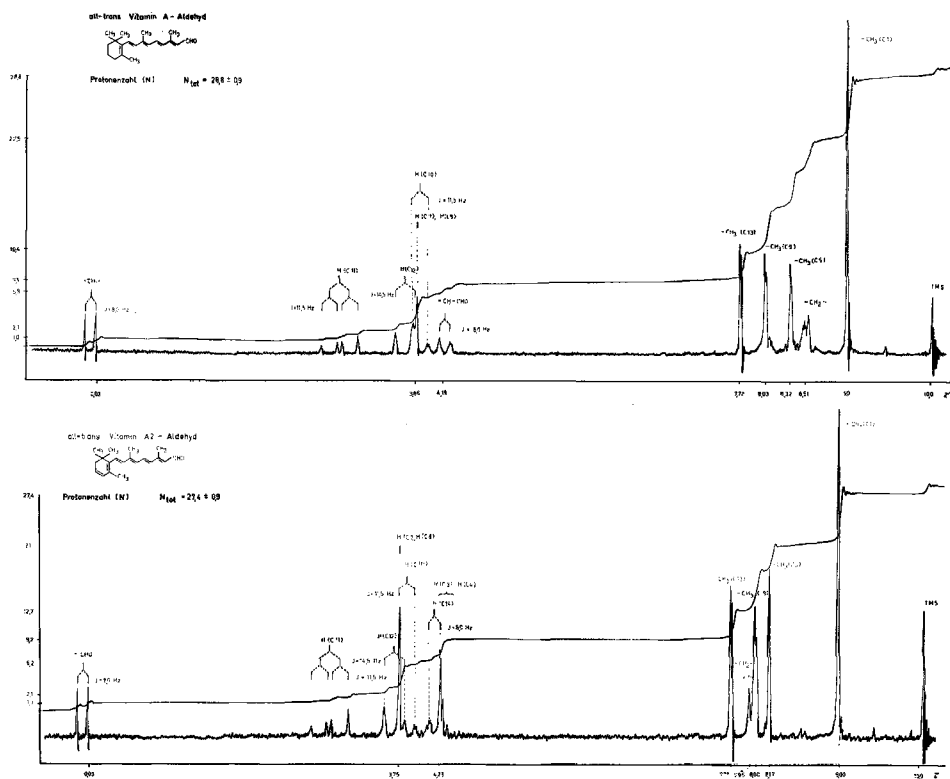


Fig. 2b. Protonenresonanzspektren von Vitamin-A- und Vitamin-A₂-alkohol und -aldehyd

hyde (R = CHO) hervor. Das Dipolmoment der Aldehydgruppe bewirkt eine Verkleinerung der Abschirmungskonstanten und damit eine Verschiebung der Resonanz der Methylgruppe an C-13 um 0,48 resp. 0,52 τ -Einheiten nach tieferem Magnetfeld.

Aus den Kernresonanzspektren der entsprechenden Säure-methylester (R = COOCH₃) lässt sich entnehmen, dass diesen Verbindungen *trans*-Konfiguration an der 13,14-Doppelbindung zukommt. Die daraus gewonnen Alkohole sind mit den aus *cis*-Penteninol synthetisierten identisch (vgl. 3c). Die Tabelle 3 vergleicht die τ -Werte der Methylgruppe an C-13 der 13-*cis*- und all-*trans*-Vitamin-A- und Vitamin-A₂-säure-methylester.

Wegen der verschiedenen Entfernung der Methylgruppe an C-13 vom Säure-Dipol ergeben sich unterschiedliche τ -Werte für die beiden Isomeren, deren Differenz

⁵⁾ M. S. BARBER, J. B. DAVIS, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. 1960, 2870.

($\Delta\tau$) mit den von JACKMAN⁶⁾ an α,β -ungesättigten β -methyl-substituierten Estern gemessenen Werten übereinstimmt.

Die Untersuchung der isomeren Vitamin-A- und -A₂-alkohole ergab, dass die magnetische Abschirmungskonstante der Methylgruppe am C-Atom 13 in charakteristischer Weise von der Geometrie der Seitenkette beeinflusst wird, wie die Tabelle 4 zeigt. Das Verhalten der Vitamin-A- und Vitamin-A₂-Isomeren-Reihe ist analog.

Tabelle 3. τ -Werte der Protonenresonanz der Methylgruppe am C-Atom 13 von 13-cis- und all-trans-Vitamin-A- und -A₂-säure-methylester

	$\tau(\text{CH}_3[\text{C-13}])$	$\Delta\tau$
13-cis-Vitamin-A-säure-methylester	8,12	0,28
all-trans-Vitamin-A-säure-methylester	7,84	
13-cis-Vitamin-A ₂ -säure-methylester	7,86	0,28
all-trans-Vitamin-A ₂ -säure-methylester	7,58	

Tabelle 4. τ -Werte der C-13-Methylresonanzen der isomeren Vitamin-A- und Vitamin-A₂-alkohole

Isomeres	$\tau(\text{A})$	$\tau(\text{A}_2)$	$\Delta\tau(\text{A})$	$\Delta\tau(\text{A}_2)$
all-trans	8,24	8,19	0	0
13-cis	8,12	8,05	0,12	0,14
11-cis	8,16	8,14	0,08	0,05
9-cis	8,30	8,24	-0,06	-0,05
9,13-di-cis	8,17	8,14	0,07	0,05
11,13-di-cis	8,17	8,12	0,07	0,07

$\tau(\text{A})$ = τ -Wert der CH₃(C-13)-Resonanz von Vitamin-A-alkohol.

$\tau(\text{A}_2)$ = τ -Wert der CH₃(C-13)-Resonanz von Vitamin-A₂-alkohol.

$\Delta\tau(\text{A})$ = relative Verschiebung der CH₃(C-13)-Resonanz eines Vitamin-A-alkohol-Isomeren bezogen auf das all-trans-Isomere.

$\Delta\tau(\text{A}_2)$ = relative Verschiebung der CH₃(C-13)-Resonanz eines Vitamin-A₂-alkohol-Isomeren bezogen auf das all-trans-Isomere.

b) Messungen am 11,13-di-cis-Vitamin-A-alkohol bei tiefen Temperaturen⁷⁾. Durch Abkühlen der Probe mit einem durch flüssigen Stickstoff gekühlten Luftstrahl im Messkopf für variable Temperatur gelingt es, Spektren bis zu -75° in CS₂ aufzunehmen. Bei tieferen Temperaturen wird die Löslichkeit der Substanz in CS₂ zu klein.

Man beobachtet, dass sich die Resonanz der Methylgruppe am C-Atom 13 mit abnehmender Temperatur nach grösseren τ -Werten verschiebt (s. Fig. 3). Da der Effekt relativ gering ist (0,06 τ -Einheiten bei der Abkühlung von Zimmertemperatur auf -75°, wurde durch Verwendung anderer Lösungsmittel ausgeschlossen, dass es

⁶⁾ L. M. JACKMAN, Application of n. m. r. Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, London 1959.

⁷⁾ Herrn Dr. G. ENGLERT vom Institut für Elektrowerkstoffe, Freiburg i. Br., danken wir für die Aufnahme der Tieftemperaturspektren.

sich um einen Lösungsmittelleffekt handelt. Man kann sich diese Verschiebung qualitativ folgendermassen erklären:

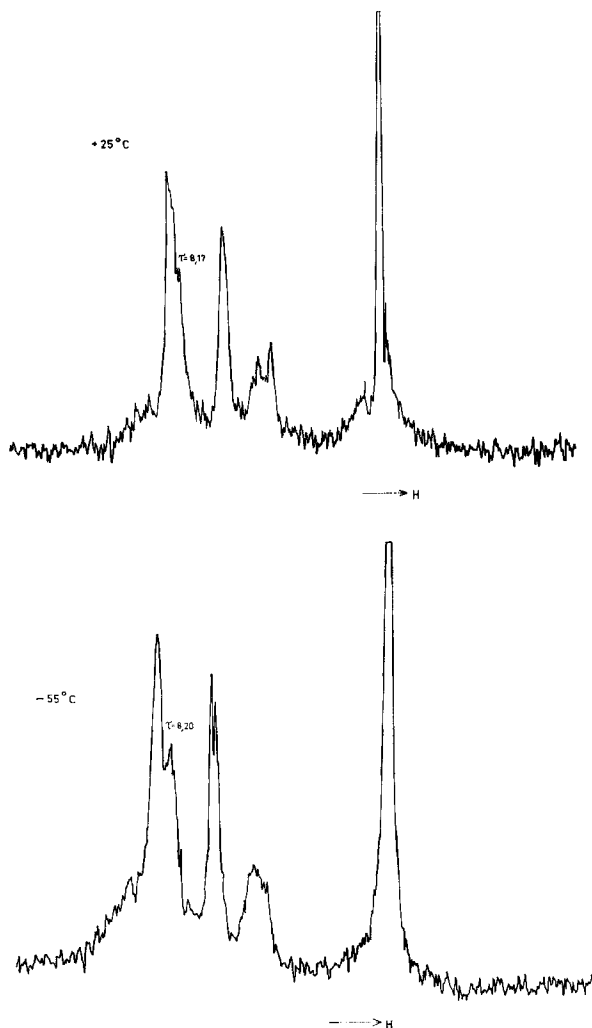


Fig. 3. Methylresonanzen von 11,13-di-cis-Vitamin-A-alkohol bei verschiedenen Temperaturen

Als Folge der sterischen Hinderung zwischen dem Proton an C-10 und der Methylgruppe an C-13 besitzt die Molekel 2 Energiezustände (E_a und E_b), die durch einen Potentialwall getrennt sind. Diesen beiden Energiezuständen entsprechen zwei Stellungen der Methylgruppe. Entsprechend können diesen beiden Energieniveaus 2 Kernresonanzfrequenzen ω_a und ω_b der Methylgruppe an C-13 zugeordnet werden.

Erfolgt nun der Austausch zwischen diesen 2 Stellungen rasch, d. h. ist

$$t_a, t_b < \frac{2\pi}{\omega_a - \omega_b} \quad (t_a, t_b = \text{Aufenthaltszeit im Zustand } a \text{ bzw. } b),$$

dann erhält man für die Methylgruppe ein Kernresonanzsignal ($\langle \omega \rangle$), dessen chemische Verschiebung von den Besetzungszahlen der beiden Niveaus und damit von der Temperatur abhängt:

$$\langle \omega \rangle = \omega_a \cdot \alpha \cdot e^{-E_a/kT} + \omega_b \cdot \beta \cdot e^{-E_b/kT}$$

α, β = dimensionslose Konstanten

k = BOLTZMANN'sche Konstante

T = absolute Temperatur

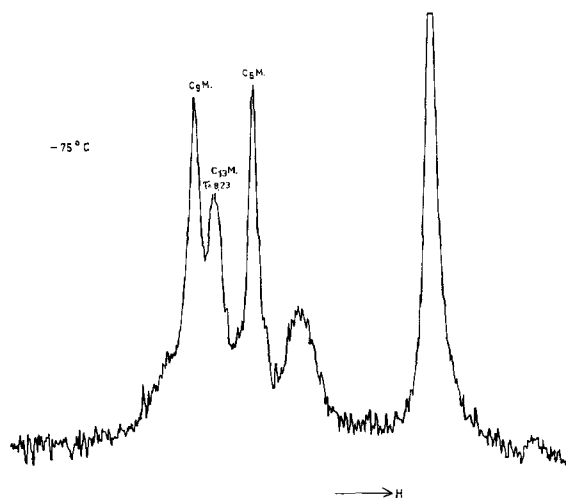


Fig. 3. Methylresonanzen von 11,13-di-cis-Vitamin-A-alkohol bei verschiedenen Temperaturen

c) *Zwischenprodukte der Vitamin-A-Synthese.* Auf Grund von Kernresonanzmessungen kann, wie dies schon OROSHNIK⁸⁾ mit chemischen Methoden gezeigt hat, dem in der von ISLER⁹⁾ beschriebenen Synthese des all-*trans*-Vitamins A eingesetzten Methylpenteninol *cis*-Konfiguration zugeordnet werden. In Fig. 4 sind die in Deuteriochloroform aufgenommenen Kernresonanzspektren der isomeren Methylpenteninele wiedergegeben. Da die Spin-Kopplungskonstanten klein sind gegenüber dem Unterschied in der chemischen Verschiebung der koppelnden Protonen, kann man die Werte für die Spin-Kopplungskonstanten direkt dem Spektrum entnehmen. Man findet für die Spin-Kopplungskonstanten J der Methylprotonen mit den olefinischen Protonen 1,5 resp. 1,0 Hz, wobei erfahrungsgemäss das grössere J der *cis*-Verbindung entspricht. Ausserdem sind die Acetylenprotonen der beiden Verbindungen verschieden abgeschirmt ($\tau = 6,70$ resp. $\tau = 7,11$). Die Verbindung mit kleinerem τ entspricht der *cis*-Verbindung, wie dies durch die Aufnahme der Spektren der entsprechenden isomeren Desmethylalkohole als Modellsubstanzen bestätigt werden konnte. Die Struktur der Desmethylalkohole ist auf Grund der Infrarotspektren gesichert. Die *cis*-Verbindung ergibt einen τ -Wert von 6,90 und die *trans*-Verbindung einen τ -Wert von 7,28 für das Acetylenproton. Die Untersuchung der weiteren Zwischenprodukte

⁸⁾ W. OROSHNIK, J. Amer. chem. Soc. 78, 2651 (1956).

⁹⁾ O. ISLER, A. RONCO, W. GUERX, N. C. HINDLEY, W. HUBER, K. DIALER & M. KOFLER, Helv. 32, 489 (1949).

der Vitamin-A-Synthese⁹⁾ mit Hilfe der Protonenresonanz-Spektroskopie deutet darauf hin, dass die Umklappung zur all-*trans*-Verbindung erst in der letzten Synthesestufe stattfindet, da die chemische Verschiebung der Methylgruppe am C-Atom 13 sich bis zur Wasserabspaltung nicht ändert.

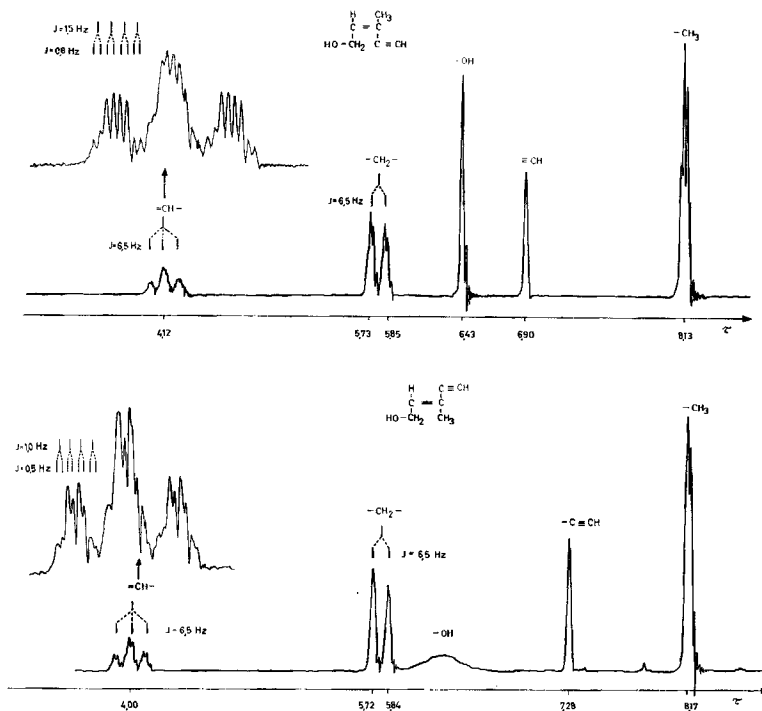


Fig. 4. Protonenresonanzspektren der 2 isomeren Methylpenteninole

4. Dünnschichtchromatographie. — Zur Analytik von Vitamin-A-Isomerenmischen haben wir die Anwendbarkeit der Dünnschichtchromatographie nach STAHL¹⁰⁾ untersucht. Die beste Trennung gelang an Kieselgel G (MERCK, für Dünnschichtchromatographie nach STAHL) mit einem Lösungsmittelgemisch Petroläther (40–45°)/ Methylheptenon 11:2. Es wurden jeweils ca. 0,4 μg auf die Platte aufgetragen; bei einer Laufzeit von 60 Min. wandert die Lösungsmittelfront ca. 10 cm. Fig. 5 zeigt die Trennung der 6 isomeren Vitamin-A-alkohole¹¹⁾.

Zur Auswertung des Chromatogramms eignet sich vor allem die Betrachtung der Platte im Ultraviolettlicht. Die Vitamin-A-Verbindungen zeigen eine gelblich-grüne Fluoreszenz. Wie aus Fig. 5 hervorgeht, ist die Trennung von all-*trans*- und 9-*cis*-Vitamin A sowie von 11-*cis*- und 13-*cis*-Vitamin A nur unvollständig.

Die Vitamin-A₂-Isomeren verhalten sich im Dünnschichtchromatogramm analog (Fig. 6). Sie werden bei Betrachtung im Ultraviolettlicht als braune Flecke sichtbar.

¹⁰⁾ E. STAHL, Pharm. Rundschau 2, 1 (1959).

¹¹⁾ Die Dünnschichtchromatographie der Vitamin-A-Isomeren wurde von Herrn J. METZGER in unseren Laboratorien ausgearbeitet.

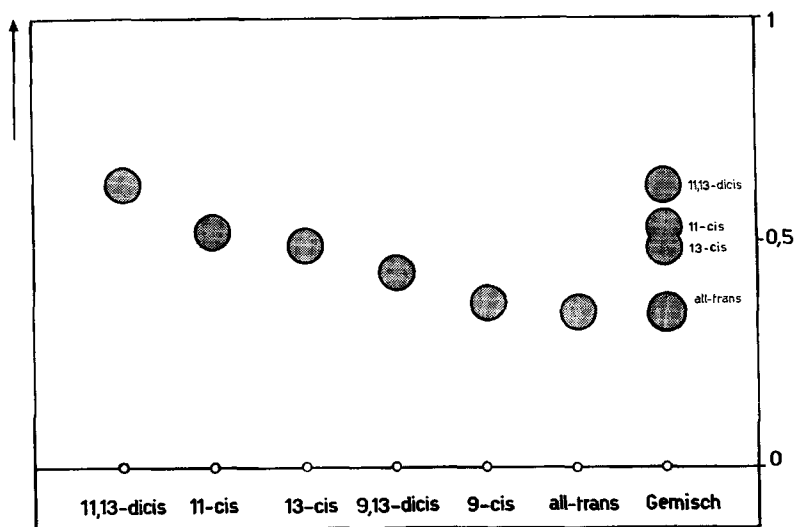


Fig. 5. *Dünnschichtchromatographie der isomeren Vitamin-A-alkohole*
(Laufmittel: Petroläther (40–45°):Methylheptonon 11:2)

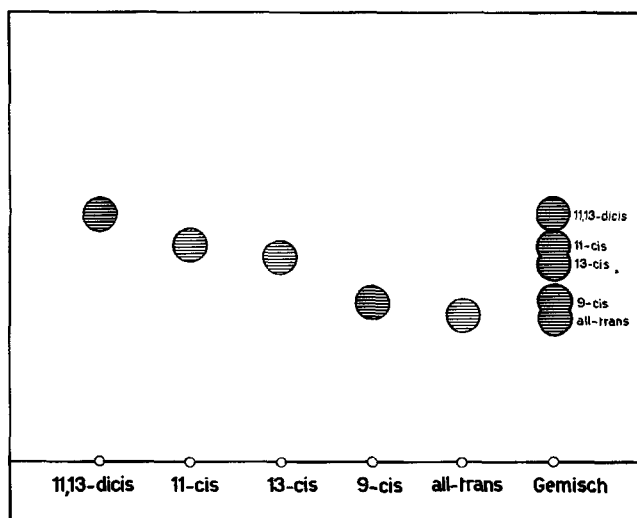


Fig. 6. *Dünnschichtchromatographie der isomeren Vitamin-A₂-alkohole*
(Laufmittel: Petroläther (40–45°):Methylheptonon 11:3)

Wie beim Vitamin A laufen auch hier die gehinderten Isomeren schneller als die ungehinderten *cis*-Formen.

Fig. 7 zeigt die Trennung der gehinderten und *all-trans*-Isomeren der Vitamine A und A₂. Die isomeren Vitamine A₂ laufen langsamer als die entsprechenden Vitamin-A-Isomeren. Man darf annehmen, dass sich die Dünnschichtchromatographie bei der

Untersuchung natürlicher Vitamin-A- und -A₂-Konzentrate mit Vorteil verwenden lassen wird, so insbesondere bei der weiteren Untersuchung des Sehpurpurs verschiedener Lebewesen.

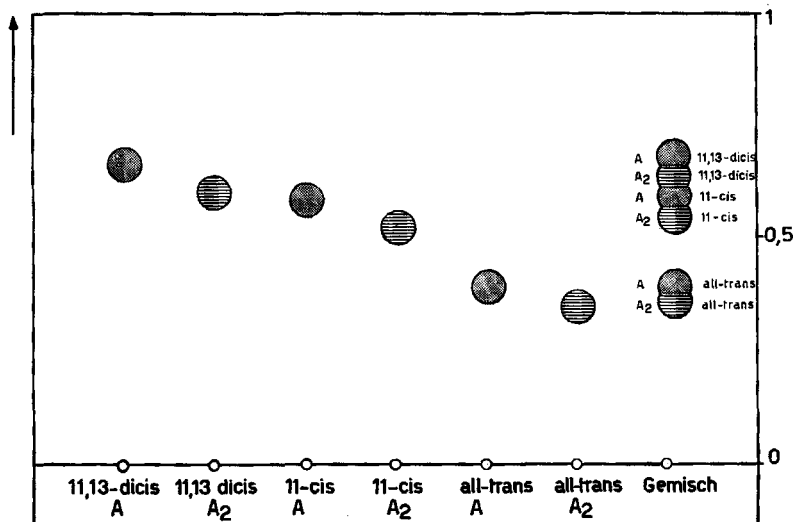


Fig. 7. Dünnschichtchromatographie der gehinderten Vitamin-A- und -A₂-Verbindungen (Laufmittel: Petroläther (40–45°):Methylheptenon 11:2)

Dem Vorsteher des physikalischen Institutes der Universität Basel, Herrn Prof. P. HUBER, möchten wir für die Überlassung der hochauflösenden Kernresonanzapparatur für die Kernresonanzmessungen bestens danken.

SUMMARY

The physical properties of 6 vitamin A₂ isomers are reported and compared with those of the corresponding vitamin A isomers.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel

66. Synthese des Bradykininanalogen mit umgekehrter Aminosäuresequenz

von K. Vogler, P. Lanz und W. Lergier

(12. I. 62)

Im folgenden soll über die Synthese eines chemischen Analogons des Bradykinins¹⁾ berichtet werden, in dem die umgekehrte Aminosäuresequenz gegenüber dem Naturprodukt vorliegt. Da in der konventionellen Schreibweise²⁾ die Orientierung der

¹⁾ R. A. BOISSONNAS, St. GUTTMANN & P. A. JAQUENOUD, *Helv.* **43**, 1349 (1960); D. F. ELLIOTT, G. P. LEWIS & E. W. HORTON, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **3**, 87 (1960).

²⁾ International Union of Pure and Applied Chemistry Appendix B to Information Bulletin Nr. 12.