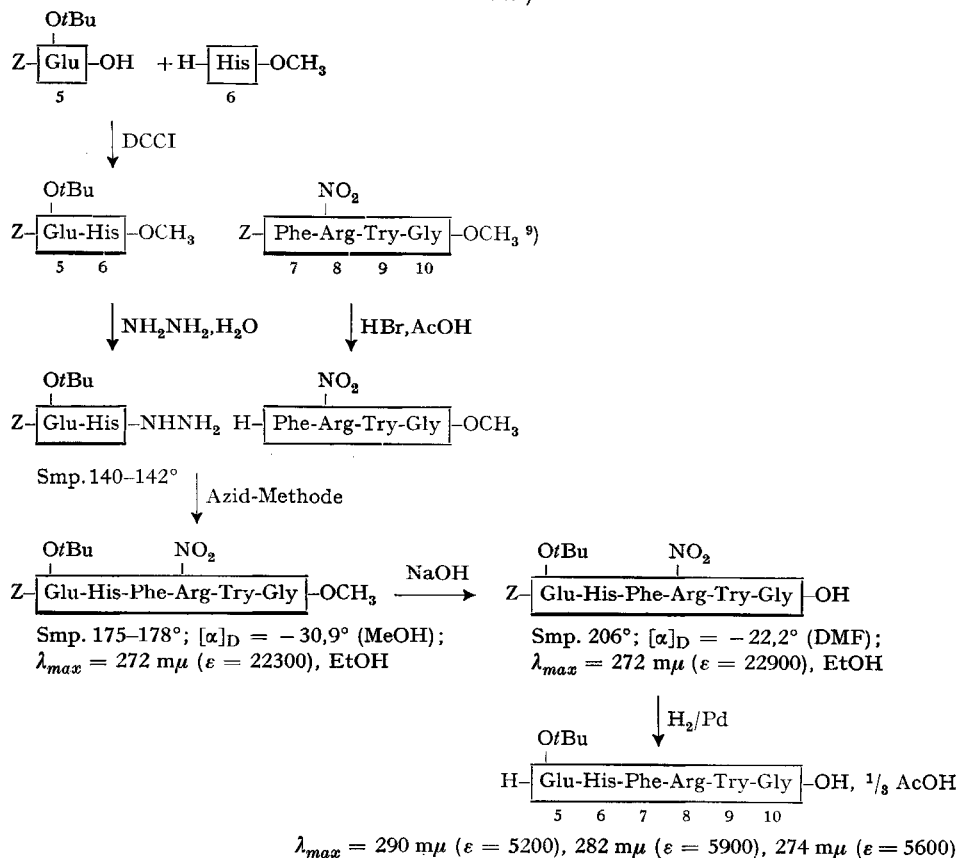
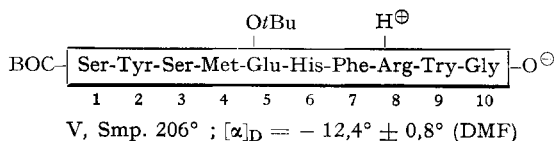


²⁾ In dieser Arbeit werden die Aminosäurereste im wesentlichen nach dem Vorschlage von E. BRAND & J. T. EDSALL, Ann. Review Biochemistry 16, 223 (1947), abgekürzt; gross geschriebene Symbole bedeuten die natürliche (L-) Form, klein geschriebene die unnatürliche (D-). BOC- = *t*-Butyloxycarbonyl = $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}-$; Z- = Carbobenzoxo = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$; PZ- = *p*-Phenylazo-carbobenzoxo- = $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCO}-$; T- = Trityl- = $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$; Ac- = Acetyl; Et- = Äthyl; *t*-Bu- = *t*-Butyl- = $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$; Bzl- = Benzyl; DCCI = Dicyclohexyl-carbodiimid; DMF = Dimethylformamid; stark unterstrichene Formel bedeutet kristalline Verbindung.

Schema 2³⁾

Dieses Hexapeptidderivat wurde mit dem Tetrapeptidderivat BOC · Ser-Tyr-Ser-Met · NHNH₂¹⁰⁾ nach der Azidmethode umgesetzt und lieferte das reine, kristallisierte Decapeptidderivat V:

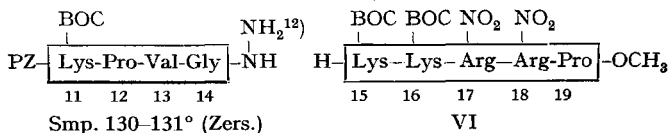


Ein zweites, wesentliches Bruchstück, Sequenz 11–19 (VII), wurde aus den Sequenzen 15–19 (VI) und 11–14 nach Schema 3 hergestellt, wobei sich die farbige Schutzgruppe PZ- (p-Phenylazo-benzyloxycarbonyl-)¹¹⁾ wieder ausgezeichnet bewährte.

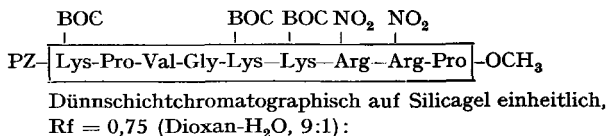
⁹⁾ H. KAPPELER, *Helv.* **44**, 476 (1961); in den nicht kristallinen Anteilen der Mutterlaugen konnte durch Totalhydrolyse und Abbau mit L-Aminosäureoxydase etwas D-Arginin nachgewiesen werden. Der kristallisierte Teil ist die alles-L-Form.

¹⁰⁾ B. ISELIN & R. SCHWYZER, *Helv.* **44**, 169 (1961).

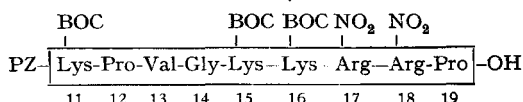
¹¹⁾ R. SCHWYZER, P. SIEBER & K. ZATSKÓ, *Helv.* **41**, 491 (1958).

Schema 3³⁾

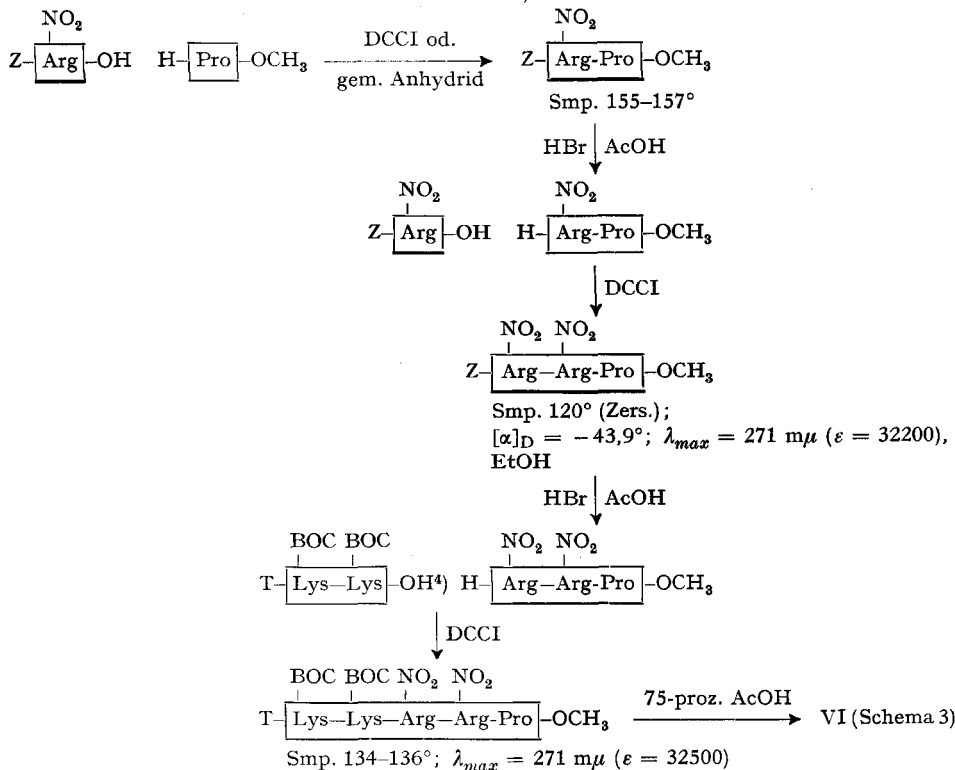
Azidmethode

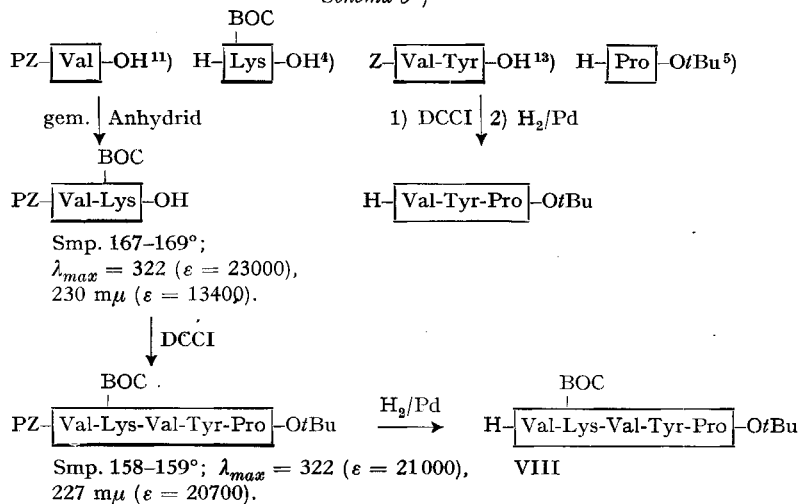
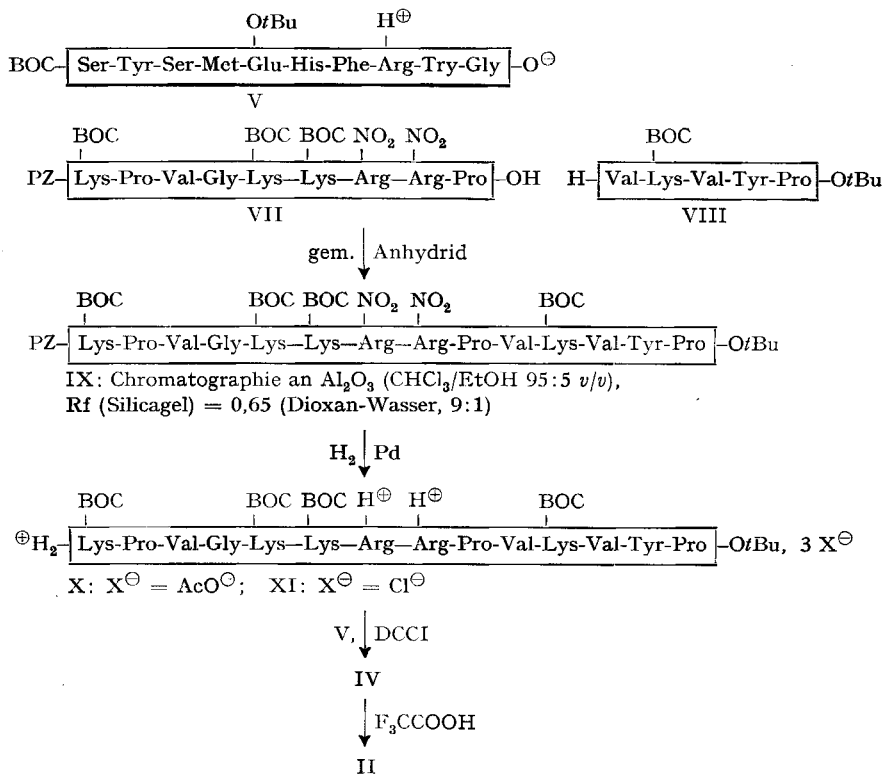


NaOH

VII: Rf (Silicagel) = 0,30 (Dioxan-H₂O, 9:1); $K = 1,0$ (MeOH 80%/CCl₄/CHCl₃, 1:1:1 v/v); $\lambda_{\text{max}} = 272$ ($\epsilon = 35300$) und $320 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 21000$).

Der Methylester der Sequenz 15–19 wurde nach Schema 4 hergestellt.

Schema 4³⁾

Schema 5³⁾Schema 6³⁾

¹²⁾ Aus PZ-Lys-Pro-Val-Gly-OEt⁴⁾ und Hydrazinhydrat hergestellt.

¹³⁾ R. SCHWYZER, B. ISELIN, H. KAPPELER, B. RINIKER, W. RITTEL & H. ZUBER, *Helv.* 41, 1273 (1958).

Das letzte Zwischenprodukt (VIII), die Sequenz 20–24 umfassend, wurde ebenfalls über ein (kristallisiertes) Derivat mit farbiger Schutzgruppe hergestellt (Schema 5).

Der Rest der Synthese erfolgte nach Schema 6: Das Nonapeptidderivat VII wurde mit dem Pentapeptidderivat VIII mittels der Methode der gemischten Anhydride zum farbigen Tetradekapeptidderivat 11–24 (IX) kondensiert, welches mittels katalytischer Hydrierung von der PZ-Gruppe und den Nitrogruppen befreit wurde. Das entstandene Triacetat X wurde mit verdünntem HCl lyophilisiert, um es in das geeignetere Trihydrochlorid XI überzuführen. Kondensation von V und XI mittels Dicyclohexyl-carbodiimid ergab das geschützte Tetracosapeptidderivat IV, welches durch multiplikative Verteilung gereinigt werden konnte.

Das geschützte Tetracosapeptidderivat 1–24 (IV), welches noch mit kleinen Mengen von 11–24 (XI) verunreinigt war, wurde durch kurzes Auflösen in Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute von allen Schutzgruppen (BOC- und -OtBu) befreit. Aus dem Produkt wurde das Tetracosapeptid 1–24 (II) mittels Elektrophorese (pH = 1,9, 700 V) mit einer ELPHOR VaP-Apparatur¹⁴⁾ und Chromatographie an Carboxymethylcellulose isoliert.

Über die chemischen und biologischen Eigenschaften der Verbindung soll später ausführlich berichtet werden. .

SUMMARY

A tetracosapeptide (II) incorporating the amino acid residues 1–24 of β -corticotropin has been synthesized. This peptide was held responsible for the ACTH-activity in acid hydrolysates of porcine β -corticotropin¹⁾, but was never isolated therefrom. The synthesis was made possible by using N^ε-*t*-butoxycarbonyl-L-lysine⁴⁾ and γ -*t*-butyl-L-glutamate as intermediates. A number of other key-intermediates were prepared as their *p*-phenylazo-benzyloxy-carbonyl derivatives¹¹⁾, the colour facilitating purification. As in the preparation of an analogous nonadecapeptide⁵⁾, the last condensation involved a crystalline derivative of the decapeptide sequence 1–10. Removal of all protecting groups in the last step (*t*-butoxy-carbonyl- and *t*-butoxy-) was effected in quantitative yield by dissolution in trifluoroacetic acid.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

¹⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. H. ZUBER für die Ausführung der elektrophoretischen Trennungen.