

# Synthesen in der Carotinoid-Reihe

Von Dr.-Ing. H. POMMER

Hauptlaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

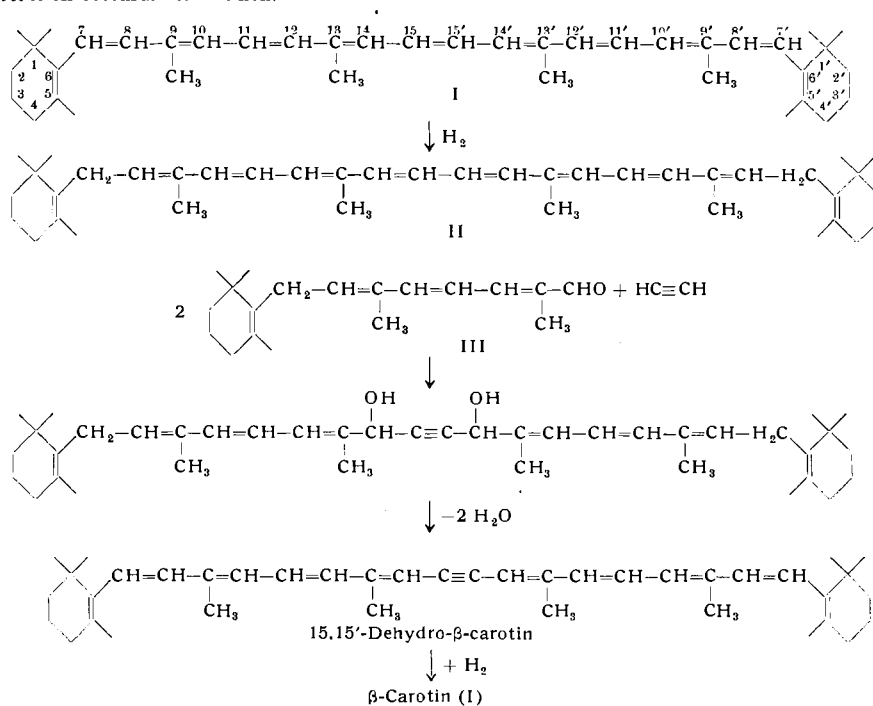
$\beta$ -Carotin läßt sich wie Vitamin A aus Bruchstücken synthetisieren, die so konstruiert sind, daß einer Carbonyl-Funktion am Ende des einen Bruchstücks eine reaktionsfähige Gruppe am Anfang des anderen Moleküls gegenübersteht, die von einer OH-Gruppe abgeleitet ist. Die Synthese der mittleren Bruchstücke der  $\beta$ -Carotin-Kette wird beschrieben. Die Verknüpfung der Fragmente gelingt mit Hilfe der Wittigschen oder einer modifizierten Olefinierungsreaktion, wobei Phosphonester an die Stelle von Triarylphosphoniumsalzen treten.

Wir haben kürzlich zusammenfassend über unsere Arbeiten zur Synthese von Verbindungen der Vitamin-A-Reihe berichtet<sup>1)</sup>. Es lag nahe, die dort angewendeten neuen Methoden für den Aufbau von Carotinoiden, wie  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Bixin und Crocetin, nutzbar zu machen. Entsprechende Arbeiten wurden zunächst in Patentanmeldungen bekannt gemacht.

Über die Carotinoide und ihre synthetische Darstellung existieren ausgezeichnete Monographien<sup>2)</sup>, so daß wir uns auf einen kurzen historischen Überblick beschränken können.

Den direkten Beweis durch Totalsynthesen des  $\beta$ -Carotins (I) selbst lieferten einige Monate später fast gleichzeitig P. Karrer und C. H. Eugster<sup>6)</sup> sowie H. H. Inhoffen, H. Pommer und F. Bohlmann<sup>7)</sup>, später auch N. A. Milas und Mitarbeiter<sup>8)</sup>.

Technisch ausgeführt wird unseres Wissens nur die von H. H. Inhoffen und Mitarbeitern<sup>9)</sup> angegebene Synthese nach dem Aufbaueschema  $C_{10} + C_2 + C_{10} = C_{40}$ , die von O. Isler und seinen Mitarbeitern<sup>10)</sup> weiter ausgearbeitet und erst durch eine neue elegante Synthese der  $C_{10}$ -Komponente, des sog.  $\beta$ - $C_{10}$ -Aldehyds (III) technisch realisierbar wurde.



1948 berichteten P. Karrer und R. Schwyzer<sup>3)</sup> über Versuche, Vitamin-A-Alkohol in das Tosylat zu überführen, das jedoch nicht erhalten werden konnte. Als Hauptprodukt bildet sich Anhydro-Vitamin-A. Die Autoren beobachteten als Nebenprodukte Pigmente, die sie chromatographisch reinigten. Wegen der sehr geringen Menge konnte die Bildung von  $\beta$ -Carotin (I) nur spektroskopisch wahrscheinlich gemacht werden; die Kristallisation und der Vergleich mit einer authentischen Probe waren nicht möglich (vgl. S. 915). Die erste eindeutige Totalsynthese eines Carotinoids gelang 1950 H. H. Inhoffen, H. Pommer und E. G. Meth<sup>4)</sup>, die das 7,7'-Dihydro- $\beta$ -carotin (II) synthetisch aufbauten und in kristallisierter Form mit einem aus natürlichem  $\beta$ -Carotin durch Anlagerung von Wasserstoff erhaltenen Präparat<sup>5)</sup> verglichen. Damit war ein indirekter Beweis für die Konstitution des  $\beta$ -Carotins erbracht worden.

<sup>1)</sup> H. Pommer, Angew. Chem. 72, 811 [1960].

<sup>2)</sup> P. Karrer u. E. Jucker: Carotinoide. Birkhäuser, Basel 1948; H. H. Inhoffen u. H. Siemer, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 9, 1 [1952]; O. Isler, Angew. Chem. 68, 547 [1956]; O. Isler u. M. Montavon, Chimia [Zürich] 12, 1 [1958].

<sup>3)</sup> P. Karrer u. R. Schwyzer, Helv. chim. Acta 31, 1055 [1948].

<sup>4)</sup> H. H. Inhoffen, H. Pommer u. E. G. Meth, Chemiker-Ztg. 74, 211 [1950]; Liebigs Ann. Chem. 572, 151 [1951].

<sup>5)</sup> P. Karrer u. A. Rüegger, Helv. chim. Acta 23, 955 [1940].

## Synthesemöglichkeiten

Die Aufteilung des  $\beta$ -Carotin-Moleküls in Bruchstücke war uns durch die Wittigsche<sup>11)</sup> Olefinierungsreaktion als Methode zur Verknüpfung der Partner vorgegeben. Sie ist in Schema 1 gezeigt. Wie bei der Synthese des Vitamins A müssen die Bruchstücke so ausgewählt werden, daß

<sup>6)</sup> P. Karrer u. C. H. Eugster, Helv. chim. Acta 33, 1172 [1950].

<sup>7)</sup> H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Bohlmann, Chemiker-Ztg. 74, 309 [1950]; Liebigs Ann. Chem. 569, 237 [1950]; H. H. Inhoffen, H. Pommer u. F. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 570, 69 [1950].

<sup>8)</sup> N. A. Milas, P. Davis, J. Belić u. D. A. Fileš, J. Amer. chem. Soc. 72, 4844 [1950].

<sup>9)</sup> H. H. Inhoffen, F. Bohlmann, K. Bartram, G. Rummert u. H. Pommer, Liebigs Ann. Chem. 570, 54 [1950].

<sup>10)</sup> O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg u. P. Zeller, Helv. chim. Acta 39, 249 [1956]; Angew. Chem. 68, 311 [1956]; O. Isler, Angew. Chem. 68, 547 [1956].

<sup>11)</sup> G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 [1954]; G. Wittig u. W. Haag, Chem. Ber. 88, 1654 [1955]; G. Wittig u. H. Pommer, DBP 943648 (1954); BASF. — Die in dieser Arbeit genannten Patente geben keinen lückenlosen Überblick über die Patentlage.

Die Trimethyl-cyclohexen-Komponente wird entweder als C<sub>10</sub> in Form von  $\beta$ -Cyclogeraniol oder  $\beta$ -Cyclocitral, als C<sub>13</sub> in Form von  $\beta$ -Ionol bzw.  $\beta$ -Ionon, als C<sub>15</sub> in Form von

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{HC} \\
 \text{C}_{20} + \text{C}_{20} \\
 \text{OCH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} \\
 \text{HOCH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \\
 \text{C}_{18} + \text{C}_4 + \text{C}_{19} \\
 \text{OCH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CHO} \\
 \text{HOCH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OH} \\
 \text{C}_{15} + \text{C}_{10} + \text{C}_{15} \\
 \text{OCH}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} \\
 \text{HOCH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} \\
 \text{C}_{13} + \text{C}_{14} + \text{C}_{13} \\
 \text{OCH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CHO} \\
 \text{HOCH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{OH} \\
 \text{C}_{10} + \text{C}_{20} + \text{C}_{10}
 \end{array}$$

$\beta$ -Jonylidenäthanol oder  $\beta$ -Jonylidenacetaldehyd, als  $C_{18}$  in Form von  $\beta$ - $C_{18}$ -Alkohol bzw.  $\beta$ - $C_{18}$ -Keton oder schließlich als  $C_{20}$  in Form von Vitamin-A-Alkohol oder Vitamin-A-Aldehyd eingeführt. Selbstverständlich kann an die Stelle der symmetrischen Aufteilung im Schema 1 auch eine asymmetrische Aufteilung nach  $C_{23} + C_{18}$ ;  $C_{25} + C_{15}$ ;  $C_{27} + C_{13}$  oder  $C_{29} + C_{11}$  treten.

Als wir Ende 1954 unsere Versuche zur Synthese des  $\beta$ -Carotins mit Hilfe der *Wittig*-Olefinierung begannen, waren die aufgeführten Trimethyl-cyclohexen-Verbindungen bekannt. Von den Mittelstücken waren allein die  $C_4$ - und  $C_{10}$ -Komponenten, letztere auch mit einer zentralen Dreifachbindung, beschrieben<sup>12)</sup>. Es soll daher zunächst über unsere Arbeiten zur Synthese der Mittelstücke berichtet werden.

Angeregt durch Arbeiten von *J. W. Copenhaver*<sup>13)</sup> hatten wir Versuche zur Synthese der Seitenkette des Vitamins A mit Hilfe der von *M. Müller-Cunradi* und *K. Pieroh* gefundenen Umsetzung von Acetalen mit Vinyläthern<sup>14)</sup> unternommen. Wir haben diese Arbeitsweise dann auf die Darstellung der Mittelteile übertragen und konnten so die C<sub>10</sub>-, C<sub>14</sub>- und C<sub>20</sub>-Dialdehyde (VI, VII und VIII) gewinnen. Als Ausgangsmaterial diente das Bis-diäthylacetal (IV) des

$$\begin{array}{c}
 \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \\
 \text{IV} \\
 \downarrow + 2 \text{CH}=\text{CH}-\text{OC}_2\text{H}_5 \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\
 [\text{BF}_3-\text{Ätherat}] \\
 \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \\
 \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\
 \text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH} \\
 \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \quad \text{CH}_3 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \\
 \text{V} \\
 \downarrow + 2 \text{H}_2\text{O} \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\
 [\text{H}^+] \quad \quad \quad \text{---} 6 \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \\
 \text{OCH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CHO} \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\
 \text{VI} \\
 \text{OCH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO} \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\
 \text{VII} \\
 \text{OCH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CHO} \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{CH}_3 \\
 \text{VIII}
 \end{array}$$

*O. Isler* und Mitarbeiter<sup>18)</sup> haben über die Synthese des  $C_{10}$ -,  $C_{14}$ - und  $C_{20}$ -Dialdehyds bereits berichtet. Offensichtlich haben diese Autoren die genannten Verbindungen lange vor uns synthetisiert, ohne daß wir Kenntnis von diesen Arbeiten hatten, wie den Prioritätsangaben der entsprechenden Patentschriften entnommen werden kann. Ebenso wurde der im Schema 1 skizzierte Syntheseweg  $C_{10} + C_{20} + C_{10}$  unabhängig von uns gleichzeitig auch von *O. Isler* und Mitarbeitern<sup>18)</sup> verwirklicht.

<sup>12)</sup> H. H. Inhoffen, O. Isler, G. von der Bey, G. Raspé, P. Zeller u. R. Ahrens, *Liebigs Ann. Chem.* 580, 7 [1953]; H. H. Inhoffen, G. von der Bey, *Liebigs Ann. Chem.* 583, 100 [1953]; P. Mildner u. B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc. [London]* 1953, 3294; H. H. Inhoffen, H. J. Krause u. S. Bork, *Liebigs Ann. Chem.* 585, 132 [1954]; E. Buchta u. H. Schlesinger, *Liebigs Ann. Chem.* 598, 1 [1956].

<sup>13)</sup> J. W. Copenhaver, US-Pat. 2586305, 2586306 (1949, bekanntgemacht 1952) General Aniline Film Corp.

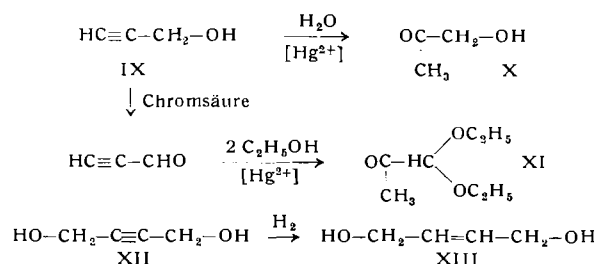
<sup>14)</sup> M. Müller-Cunradi u. K. Pieroh, US-Pat. 2165962 (1936) IG-Farbenindustrie.

<sup>15)</sup> G. Wittig u. H. Pommer, DBP 971986 (1954) BASF.

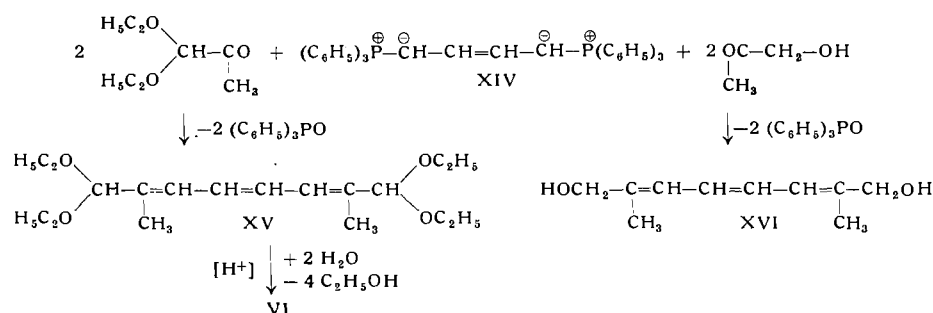
<sup>16)</sup> O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Rysler u. P. Zeller, *Helv. chim. Acta* 39, 463 [1956].

## C<sub>10</sub>-Dialdehyd

Da die Darstellung des C<sub>10</sub>-Dialdehyds (VI) nach dem hier beschriebenen Verfahren eine sehr genaue Temperaturführung verlangt und nicht immer reproduzierbar ist, uns

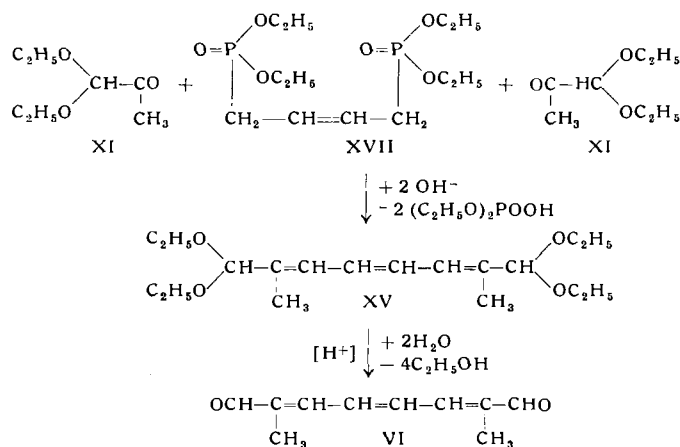


außerdem damals das Diacetal des Maleindialdehyds technisch nicht zur Verfügung stand, haben wir nach anderen Wegen zur Synthese des C<sub>10</sub>-Dialdehyds gesucht. Durch Arbeiten von W. Reppe und Mitarbeitern<sup>17)</sup> standen uns, ausgehend vom Propargylalkohol (IX), Hydroxyaceton (X) und Methylglyoxal-diäthylacetal (XI), ferner Butendiol-(1.4) (XIII) aus Butindiol-(1.4) (XII) zur Verfügung.



Es lag daher nahe, zu versuchen, XIII über das Dibromid in 1.4-Buten-(2)-bis-triphenyl-phosphoniumbromid zu überführen und dieses nach Art der Wittig-Olefinierung über sein Bis-Ylid (XIV) mit Methylglyoxalacetal bzw. Hydroxyaceton zum C<sub>10</sub>-Dialdehyd-bis-acetal (XV) bzw. zum C<sub>10</sub>-Diol (XVI) umzusetzen.

Trotz zahlreicher Versuche konnten die Ausbeuten, die unter 10% liegen, nicht verbessert werden. Wir haben uns daher anderen Synthesemöglichkeiten zugewandt und erst bei unseren Versuchen, das Triphenylphosphin bei der Wittig-Olefinierung durch andere Reagentien zu ersetzen<sup>1, 18)</sup>,



<sup>17)</sup> W. Reppe: Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylens und Kohlenoxyds. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949, S. 38; Liebig's Ann. Chem. 596, 1 [1955]; vgl. H. Pasedach, F. Brunnmüller u. R. Oster, DBP 1008276 (1955) BASF.

<sup>18)</sup> Vgl. L. Horner, H. Hoffmann u. H. G. Wippel, Chem. Ber. 91, 61 [1958]; L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel u. G. Klahre, Chem. Ber. 92, 2499 [1959].

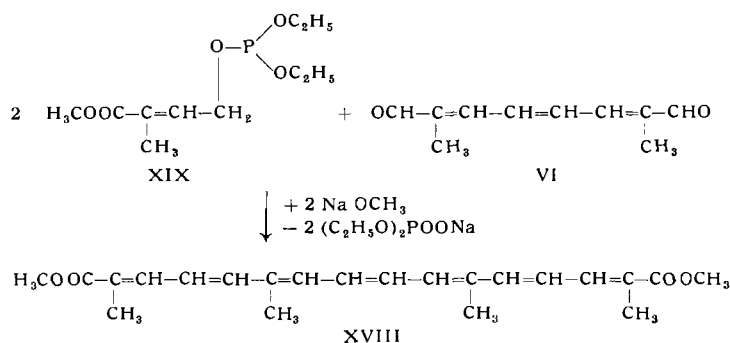
haben wir uns wieder an diese Aufbaumöglichkeit für das C<sub>10</sub>-Mittelstück erinnert. 1.4-Dichlor-buten-(2) läßt sich mit 90% Ausbeute durch Erhitzen mit Triäthylphosphit nach der Arbusow-Reaktion zum 1.4-Buten-(2)-bisphosphonsäurediäthylester (XVII) umsetzen. Bei geeigneter Reaktionsführung kann man diesen Bisphosphonester mit 2 Mol Methylglyoxalacetal (XI) in vorzüglichen Ausbeuten kondensieren und so die gesuchten C<sub>10</sub>-Verbindungen erhalten.

Ganz analog erhält man aus Hydroxyaceton (X) das C<sub>10</sub>-Diol (XVI). Es ist dabei vorteilhaft, die freie Hydroxylgruppe des Hydroxyacetons durch Umsetzung mit 2.3-Dihydrofuran oder -pyran zu schützen. Damit standen uns die im Schema 1 aufgeführten Mittelstücke mit Ausnahme der C<sub>14</sub>- und C<sub>20</sub>-Diole zur Verfügung.

## Crocetindimethylester

In nicht ganz chronologischer Reihenfolge soll nun die Synthese von Crocetindimethylester und Methylbixin beschrieben werden. Wir haben diese beiden Abbauprodukte der Carotinoid-Reihe auch mit Hilfe der Wittig-Olefinierung

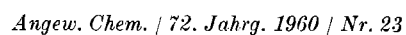
synthetisiert, doch wurde darüber auch von anderer Seite schon berichtet<sup>20)</sup>. Wir fanden, daß dem Phosphonester-Verfahren der Vorzug vor der Wittig-Olefinierung zu geben ist. So erhält man Crocetindimethylester (XVIII) in vorzüglicher Ausbeute, wenn man den C<sub>10</sub>-Dialdehyd (VI) mit 3-Carbomethoxy-buten-(2)-phosphonsäure-diäthylester-(1) (XIX), hergestellt aus  $\gamma$ -Bromtiglinsäure-methylester und Triäthylphosphit, kondensiert.



Der Carbomethoxymethyl-phosphonsäure-diäthylester (XX) aus Chloressigsäure-methylester und Triäthylphosphit läßt sich einerseits in gleicher Reaktionsfolge glatt mit dem C<sub>20</sub>-Dialdehyd (VIII) zum Methylbixin (XXI) umsetzen und andererseits mit Methyljodid in Gegenwart von Natriummethylat zum  $\alpha$ -Carbomethoxyäthylphosphon-säureester (XXII) alkylieren, der mit dem C<sub>14</sub>-Dialdehyd VII glatt Crocetindimethylester (XVIII) bildet<sup>19)</sup>.

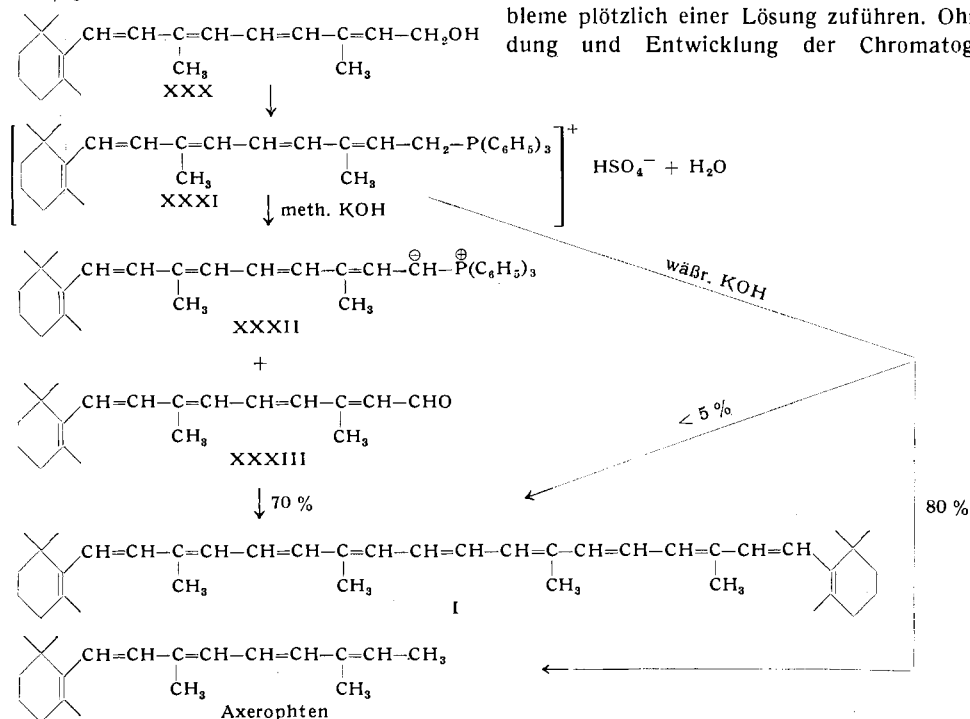
<sup>19)</sup> H. Pommer u. W. Stilz, FP. 1 237 623 (Prior. 1958), BASF.

<sup>20)</sup> O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüttig, G. Ryser u. P. Zeller, Helv. chim. Acta 40, 1242 [1957]; E. Buchta u. F. Andree, Chem. Ber. 92, 3111 [1959]; 93, 1349 [1960].



bildet mit Vitamin-A-Aldehyd (XXXIII) in einer Ausbeute von 70%  $\beta$ -Carotin (I). An Stelle von Vitamin-A-Alkohol kann mit gleichem Erfolg auch Anhydro-Vitamin-A eingesetzt werden.

Im Hinblick auf die Arbeiten von Karrer und Schwyzer<sup>3)</sup> sei vermerkt, daß bei der Zersetzung von Axerophyt-triphenylphosphoniumsalzen (XXXI) mit wäßrig-alkoholischer Kalilauge als Hauptprodukt zwar Axerophthen (XXXIV), als Nebenprodukt, auch bei Abwesenheit von Sauerstoff, jedoch  $\beta$ -Carotin (I) (Ausbeute unter 5%) gebildet wird.



Die beschriebenen Synthesen liefern stets Gemische cis-trans-isomerer  $\beta$ -Carotine, besonders wird beim Arbeiten nach dem Schema  $C_{13} + C_{14} + C_{13}$  ein Stereoisomeren-Gemisch erhalten, das neben wenig all-trans- $\beta$ -Carotin überwiegend 9,9'-di-cis- $\beta$ -Carotin enthält. Wie in der Vitamin-A-Reihe ist dieses Isomere sehr stabil und relativ schwierig umzulagern. Die Abtrennung der cis-Formen des  $\beta$ -Carotins von der all-trans-Form wird dadurch sehr erleichtert, daß meist nur die all-trans-Form aus dem Reaktionsgemisch

kristallisiert. Das gilt insbesondere für die vom Vinyl- $\beta$ -jonol und Vitamin-A-Alkohol resp. Anhydro-Vitamin-A ausgehenden Synthesen.

Beim Schreiben dieses Aufsatzes, der Professor Richard Kuhn gewidmet ist, sind fast auf den Tag genau 10 Jahre seit der ersten Totalsynthese des  $\beta$ -Carotins vergangen. Es ist unverkennbar, welche Fortschritte die präparative organische Chemie seither gemacht hat. Immer sind es neue Methoden und Reaktionen, die unlösbar scheinende Probleme plötzlich einer Lösung zuführen. Ohne die Anwendung und Entwicklung der Chromatographie durch

R. Kuhn wäre die Trennung der Carotinoide und deren exakte Konstitutionsaufklärung ebensowenig möglich gewesen wie deren einfache Synthese ohne die von G. Wittig gefundene neue Olefinierungsreaktion.

An den vorstehend beschriebenen Arbeiten zur Synthese von Verbindungen der Carotinoid-Reihe waren außer dem Verfasser Chemiker, Physiker und Ingenieure beteiligt, von denen hier nur W. Sarnecki, W. Stilz und W. Reif genannt seien.

Eingegangen am 31. August 1960 [A 86]

## Synthese eines Nonadeka-peptides mit hoher corticotroper Wirksamkeit

Von Prof. Dr. R. SCHWYZER, Dr. W. RITTEL, Dr. H. KAPPELER und Dr. B. ISELIN

Forschungslaboratorien der Ciba-Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung, Basel

Prof. Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Ein Nonadeka-peptid, welches die N-terminale Hälfte der Corticotropin-Molekel umfaßt, wurde synthetisiert. Dabei wurden neue Kombinationen von Schutzgruppen verwendet, welche leicht mit Hilfe von wasserfreier Trifluor-essigsäure quantitativ wieder entfernt werden können. Das Nonadeka-peptid zeigt eine corticotrope Wirkung von annähernd 20–30 I.E./mg.

$\beta$ -Corticotropin (I, aus Schweinehypophysen) kann durch Pepsin unter Erhaltung der biologischen Wirksamkeit abgebaut werden; dabei entstehen insbesondere drei wirksame Polypeptide, deren kleinster Vertreter die Aminosäuresequenz 1–28 des  $\beta$ -Corticotropins umfaßt. Bei der milden Säurehydrolyse entstehen ebenfalls aktive Abbaupolypeptide, und es wurde auf indirektem Wege geschlossen, daß das kürzeste dieser Abbauprodukte immerhin noch die ersten

24 Aminosäure-Reste des  $\beta$ -Corticotropins enthält<sup>1)</sup>. Wird dagegen die erste (oder auch die zweite) Aminosäure (Ser<sup>1</sup>, Tyr<sup>2</sup>) aus dem Corticotropin-Verband entfernt, so fällt die biologische Aktivität sehr stark ab<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> R. G. Shepherd, S. D. Willson, K. S. Howard, P. H. Bell, D. S. Davies, S. B. Davis, E. A. Eigner u. N. E. Shakespeare, J. Amer. chem. Soc. 78, 5067 [1956].

<sup>2)</sup> W. F. White, J. Amer. chem. Soc. 77, 4691 [1955].