

mit Essigester). Rf-Wert in n-Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) = 0,7 (i. Vgl. Dinitrophenyl-arginin 0,6). Nach der Totalhydrolyse wurde Dinitrophenyl-arginin gefunden (Arginin ist NH_2 -Endgruppe), während die restlichen Aminosäuren im Hydrolysat nach der quantitativen Bestimmung im Molverhältnis Arginin:Phenylalanin:Prolin:Glycin:Serin = 1:2:x:1:1 (Prolin wurde nicht bestimmt; gemessene Mittelwerte: 0,85: 2,0:x:1,0:1,0 auf Glycin = 1 bezogen) vorhanden sind. Der enzymatische Abbau des freien Peptids mit Chymotrypsin (Enzym: Substrat 1:10) liefert nur Arginin und das restliche Heptapeptid. Ebenso entsteht beim Abbau von Dinitrophenyl-bradykinin mit Chymotrypsin Arginin und das Dinitrophenyl-heptapeptid. Arginin muss demnach Carboxyl-endständig stehen. Bei der Einwirkung von Carboxypeptidase auf Bradykinin und Dinitrophenyl-bradykinin werden nur Arginin und Phenylalanin abgespalten, so dass man am Carboxylende die Sequenz Phe-Arg annehmen kann. Durch Trypsin wird das Peptid nicht gespalten.

Wir schlagen daher für das Bradykinin, gebildet bei der Inkubation von Rinderplasma mit Schlangengift, folgende Teilstruktur vor: $\text{H} \cdot \text{Arg} \cdot (\text{Pro}_2, \text{Gly}, \text{Ser}, \text{Phe}) \cdot \text{Phe} \cdot \text{Arg} \cdot \text{OH}$. Trypsin-Bradykinin und Schlangengift-Bradykinin unterscheiden sich also in ihrer Aminosäure-Zusammensetzung nicht und sind somit chemisch höchst wahrscheinlich identisch.

Über diese Arbeiten, die im Rahmen unserer Studien über Polypeptid-Wirkstoffe¹²⁾ durchgeführt wurden, soll später eingehender berichtet werden.

SUMMARY

Bradykinin, resulting from the action of snake venom (*Bothrops jararaca*) on bovine plasma, has been isolated in an essentially pure form. It contains the five amino acids arginine, phenylalanine, proline, glycine and serine in the ratio of 2:2:2:1:1, corresponding to the amino acid composition found for bradykinin stemming from the action of trypsin on corresponding plasma proteins. Degradation studies give the following partial sequence: $\text{H} \cdot \text{Arg} \cdot (\text{Pro}_2, \text{Gly}, \text{Ser}, \text{Phe}) \cdot \text{Phe} \cdot \text{Arg} \cdot \text{OH}$.

Forschungslaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

¹²⁾ R. SCHWYZER, *Chimia* 12, 53 (1958).

143. Synthese von L-Arginyl-L-prolyl-L-prolyl-glycyl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-arginin (Bradykinin?)

Vorläufige Mitteilung

von R. Schwyzer, W. Rittel, P. Sieber, H. Kappeler, und H. Zuber

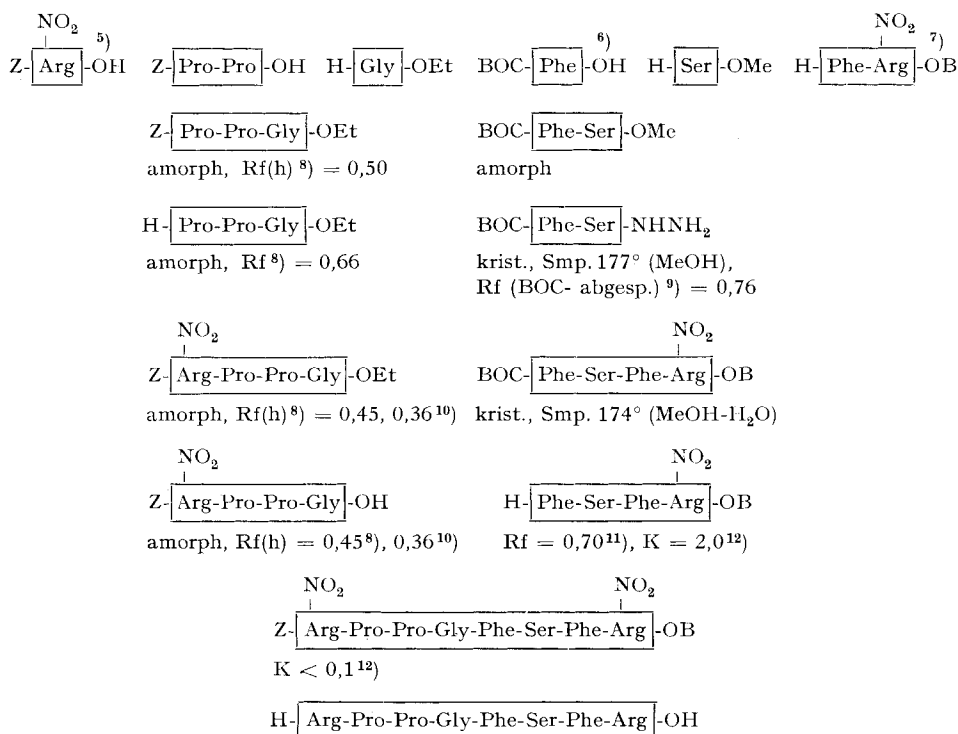
(18. V. 60)

In unseren Laboratorien wurde von ZUBER & JAUQUES das «Schlangengift-Bradykinin»¹⁾ als einheitliches Peptid der Aminosäurezusammensetzung: $\text{Arg}_2, \text{Phe}_2, \text{Pro}_2, \text{Gly}_1, \text{Ser}_1$, isoliert²⁾. Eine Partialformel: $\text{H} \cdot \text{Arg} \cdot (\text{Phe}, \text{Pro}_2, \text{Gly}, \text{Ser}) \cdot \text{Phe} \cdot \text{Arg} \cdot \text{OH}$, konnte auf Grund von Abbauversuchen aufgestellt werden. ELLIOTT und Mitarbeiter

¹⁾ «Schlangengift-Bradykinin» soll hier jenes Bradykinin bezeichnen, welches aus Plasma-protein durch Schlangengiftenzyme (*Bothrops jararaca*) freigesetzt wird, «Trypsin-Bradykinin» dagegen jenes, welches durch die Einwirkung von Trypsin entsteht, vgl. ²⁾.

²⁾ H. ZUBER & R. JAUQUES, *Helv.* 43, 1128 (1960).

hatten für «Trypsin-Bradykinin»¹⁾ dieselbe Aminosäurezusammensetzung abgeleitet³⁾ und, wie in einem Vortrage mitgeteilt wurde⁴⁾, folgende Aminosäuresequenz vorgeschlagen: H·Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-Arg·OH. Obwohl diese Struktur noch nicht ganz gesichert zu sein scheint, haben wir das entsprechende Oktapeptid synthetisch hergestellt, um sein Verhalten im Vergleich zu «Schlangengift-Bradykinin» zu studieren und eine eventuelle Identität festzustellen.



Diese vergleichenden Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Ihre Ergebnisse sollen später mitgeteilt werden. Hier sollen nur der Syntheseweg kurz skizziert und die wichtigsten Eigenschaften der Zwischenprodukte und des Endproduktes festgehalten werden. Eine ausführliche Arbeit soll später folgen.

Das freie Oktapeptid (-dihydrochlorid) verhält sich bei der Hochspannungselektrophorese (pH 1,9) wie «Schlangengift-Bradykinin» (Wanderungsgeschwindigkeit

³⁾ D. F. ELLIOTT, G. P. LEWIS & E. W. HORTON, Biochem. J. 74, 15 P (1960).

⁴⁾ D. F. ELLIOTT, Biochem. Soc. 393rd Meeting, 8th April 1960.

⁵⁾ Z- bedeutet Carbobenzoxy-.

⁶⁾ BOC- bedeutet t-Butyloxycarbonyl-.

⁷⁾ B- bedeutet Benzyl-.

⁸⁾ (h) bedeutet hydrolysiertes Produkt (HCl konz., 90 Min., 40°). System: sec-Butanol/Isopropanol/Chloressigsäure/Wasser (70:10:3:40).

⁹⁾ System: n-Butanol/Aceton/Diäthylamin/Wasser (10:10:2:5).

¹⁰⁾ System: t-Amylalkohol/Isopropanol/Triäthylamin/Veronal/Wasser (100:40:0,8:1,8 g:50).

¹¹⁾ System: Isopropanol/Ameisensäure/Wasser (400:20:100).

¹²⁾ Multiplikative Verteilung im System: Chloroform/Methanol/0,01 N Salzsäure (10:7:3).

keit wie Alanin). Daraus kann allerdings nicht auf Identität geschlossen werden, da viele Argininpeptide bei der Elektrophorese und im Papierchromatogramm fast gleich schnell wandern. Wie der Naturstoff, bindet auch die synthetische Verbindung Eisen(III) sehr leicht in komplexer Form.

Zu unserer Überraschung war die synthetische Verbindung, deren Identität durch verschiedene Abbauversuche bestätigt worden war, am isolierten Meerschweinchen-ileum jedoch völlig unwirksam (Dosen bis zu 10 γ /ml). Entweder sind also in der natürlichen Molekel strukturelle Feinheiten vorhanden, die von den Abbau- und Synthese-Methoden nicht erfasst bzw. nicht verwirklicht worden sind (spezielle Konstellation, D-Aminosäurereste, Sekundärstrukturen?), oder aber die Aminosäuresequenz der natürlichen Bradykinine ist eine andere.

SUMMARY

For comparison with «snake-venom bradykinin»¹), the octapeptide H·Arg-Pro-Gly-Phe-Ser-Phe-Arg·OH was synthesized (sequence proposed by ELLIOTT for «trypsin bradykinin»⁴)). The synthetic product showed no bradykinin activity when tested on the isolated guinea-pig ileum.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

144. Recherches sur la formation et la transformation de dérivés organiques du fluor I

Préparation du fluoro-l-di-hydroxyméthyl-4,4-pentane et de son dérivé dicarbamylé

par **Emile Cherbuliez, Br. Baehler, A. R. Sussmann et J. Rabinowitz**

(20 IV 60)

L'introduction d'un atome (ou de plusieurs atomes) de fluor dans certains composés biologiquement actifs peut modifier de manière frappante l'action pharmacologique de ces produits. Ainsi, dans la série des dérivés de la cortisone, l'introduction d'un atome de fluor augmente, selon sa position dans ces molécules, de façon très appréciable l'effet pharmacologique de ces dérivés¹). Par fluoration du noyau pyridique de l'acide nicotique²) et de ses amides³), on a obtenu des antimétabolites de l'acide nicotique. Par contre, si on introduit un atome de fluor dans les restes alcoyle des

¹) J. FRIED, J. E. HERZ, E. F. SABO, A. BORMAN, F. M. SINGER & P. NUMEROF, J. Amer. chem. Soc. 77, 1070 (1955).

²) G. F. HAWKINS & A. ROE, J. org. Chemistry 14, 328 (1949); R. D. BEATY & W. K. MUSGRAVE, J. chem. Soc. 1951, 3512.

³) J. T. MINOR, G. F. HAWKINS, C. A. VANDERWERF & A. ROE, J. Amer. chem. Soc. 71, 1125 (1949); A. ROE, U. S. P. 2 516 830 du 25 VII 1950.