

## Ozon

Über den Ozon-Gehalt der Atmosphäre existiert eine ausgedehnte Literatur. Wie wir heute genau wissen, entsteht das Ozon dadurch, daß der Sauerstoff der Atmosphäre durch das ultraviolette Licht in seine Atome gespalten wird. Diese Atome lagern sich im Dreierstoß an Sauerstoff an, unter Bildung von Ozon. Das Ozon seinerseits wird sowohl durch ultraviolettes Licht in der Gegend von 2500 Å, in welcher das Ozon ein Absorptionsmaximum besitzt, wieder gespalten, aber auch im nahen Ultravioletten. Sogar durch langwelliges Licht wird Ozon in Sauerstoff und Sauerstoffatome gespalten. Die Bindungsfestigkeit in der Ozon-Molekel zwischen dem Sauerstoff-Atom und der Sauerstoff-Molekel beträgt übrigens nur 24 Kcal. In der Atmosphäre spielt sich eine stationäre Ozon-Konzentration ein, da einerseits dauernd Sauerstoff-Atome gebildet werden, die Anlaß zur Ozonbildung geben, andererseits zugleich Sauerstoff-Atome Ozon angreifen können, unter Bildung von 2 Sauerstoff-Molekülen. Es hängt von den Druck-, Temperatur- und Konzentrationsverhältnissen ab, wie Ozon-Bildung und Ozon-Zersetzung sich zueinander verhalten. Wie Experiment und Theorie zeigen, ist in etwa 40 km Höhe ein Maximum der Ozon-Konzentration vorhanden. Das Äquivalent des gesamten Ozons in der Atmosphäre entspricht einer Schichtlänge von einigen Millimetern unter Normalbedingungen. Die Ozon-Konzentration ist in unmittelbarer Erdboden-nähe außerordentlich gering, da dann das Ozon mit Staub usw. abreagiert, und „die ozonreiche Luft in Tannenwäldern“ ist ein

lange widerlegtes Märchen. Auf das Ozon-Problem näher einzugehen, erübrigt sich, da es zu wiederholten Malen und eingehend in der Literatur dargestellt ist<sup>16)</sup>.

## Probleme

Es gibt im Zusammenhang mit der Chemie und Photochemie der Atmosphäre noch viele Fragen, die der Beantwortung harren. Fragen z. B., wie groß der CO-Gehalt der Atmosphäre fern von Großstädten ist, und ob nicht vielleicht im CO der Atmosphäre bevorzugt radioaktiver Kohlenstoff vorhanden ist, sind noch nicht beantwortet. Ferner wie und wo das N<sub>2</sub>O in der Atmosphäre entstanden sein mag. Man merkt merkwürdigerweise praktisch nichts vom NO, das doch sicherlich in den hohen Schichten der Atmosphäre bei der Rekombination von N + O-Atomen entsteht, und auch eine genaue Diskussion über die Entstehungsmöglichkeiten von Formaldehyd im Regenwasser wäre erwünscht. Ich glaube mit diesen Ausführungen gezeigt zu haben, wie ungeheuer reichhaltig an interessanten Fragen und Problemen unsere Atmosphäre ist, sobald wir nur etwas näher zusehen, woher die einzelnen Bestandteile kommen, und wie ihre Konzentration sich mit dem Alter der Erde ändert. Es handelt sich um Probleme, die gerade in jüngster Zeit hervorgetreten sind und die zur allgemeinen Abrundung unseres Verständnisses, was auf unserer Erde geschieht, nicht unwesentlich beigetragen haben.

Eingeg. am 23. November 1950 [A 312]

<sup>16)</sup> Vgl. E. Regener loc. cit.

## Peptidsynthesen

Von Prof. Dr. TH. WIELAND, Organisch-chemisches Institut der Universität Mainz

Die Möglichkeiten Peptidbindungen zu knüpfen, sind, nachdem man in den letzten Jahren erkannte, daß gewissen Peptiden insbes. in der Biochemie eine bedeutsame Rolle zukommt, von großem Interesse und werden daher von zahlreichen Seiten weiterentwickelt. Es werden die entspr. Fortschritte der präparativen organischen Chemie und der Biochemie der letzten 50 Jahre zusammengefaßt.

### Einleitung

Methoden von Emil Fischer (Chloride)  
Methoden von Theodor Curtius (Azide, Ester)  
Leicht abspaltbare Acyl-Reste  
Verwendung von Anhydriden  
1. Anhydride mit substituierten Phosphorsäuren

2. Anhydride mit organischen Säuren  
Verwendung ringförmiger Anhydride  
1. Leuchtsche Körper  
2. Mercaptothiazolone  
3. Oxazolone und Azlactone  
Enzymatische Peptidsynthesen

### Einleitung

War schon die Nachricht von der Isolierung und Konstitutionsaufklärung des Tripeptids Glutathion durch den großen F. G. Hopkins eine die Biochemiker aller Länder alarmierende Kunde, so hat sich später gezeigt, daß vielen weiteren, aus einigen wenigen Aminosäuren zusammengesetzten Verbindungen die verschiedensten biologischen Funktionen zukommen. Es soll hier nicht von den unglaublich differenzierten Leistungen der Proteine die Rede sein, auch kann es nicht im Rahmen dieses Aufsatzes liegen, alle Wirkstoffe aufzuzählen, die aus Aminosäuren zusammengesetzt sind oder solche enthalten. Es möge genügen, zu erwähnen, daß wir es bei zahlreichen Antibiotica, z. B. den Gramicidinen, Actinomycinen oder Polymyxinen mit Oligopeptiden\*) zu tun haben. Zu dieser Körperlasse dürfen wir weiterhin die meisten Mutterkornalkaloide rechnen, außerdem die verschiedenen Giftstoffe des grünen Knollenblätterpilzes. Das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysen-Vorderlappens hat sich als ein Eiweißkörper entpuppt, der sich z. B. fermentativ in niedere Peptide aufspalten läßt, denen noch die Hormonwirkung eigen ist. Über die Vitamin- und Wuchsstoffeigenschaften von Polypeptiden, die durch schonenden Abbau aus Proteinen hervorgehen, wie etwa das Strepogenin, ist die Forschung noch nicht abgeschlossen. Die von pflanzenpathologischen Pilzen produzierten Bakterien-hemmenden Enniatine und der Welkstoff Lycomarasmin zerfallen ebenfalls bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

An Möglichkeiten zur Verknüpfung von Aminosäuren zu Peptiden fehlt es nicht. Trotzdem gehört auch heute noch die

Synthese von Oligopeptiden zu den weniger angenehmen Aufgaben des Organikers. Mag die Knüpfung der Peptidbindung zwischen zwei Aminosäuren heute als gelöstes Problem gelten, so stellen sich bei Versuchen, die Peptidkette um mehrere Individuen in definierter Weise zu verlängern, oft nicht unerhebliche Schwierigkeiten ein, deren Beseitigung heute an zahlreichen Laboratorien das Arbeitsziel darstellt. Die peptidartige Verknüpfung zweier als Zwitterionen vorliegender Aminosäuren stellt eine endergone Reaktion dar, eine Reaktion also, zu deren Vollendung Energie aufgewendet werden muß. Der synthetisch arbeitende Chemiker führt deshalb mindestens eine der Aminosäuren in eine energiereiche Form über (Säurechlorid, -azid od. a.), die sich dann mit der anderen in exothermer Reaktion zum Peptid verbindet. Diese Verknüpfung kann man entweder unter den im präparativen Labor gebräuchlichen Bedingungen oder auch unter Zuhilfenahme biologischer Katalysatoren erfolgen lassen. Die erste, weitaus gebräuchlichere Reaktionsart, soll hier hauptsächlich behandelt werden.

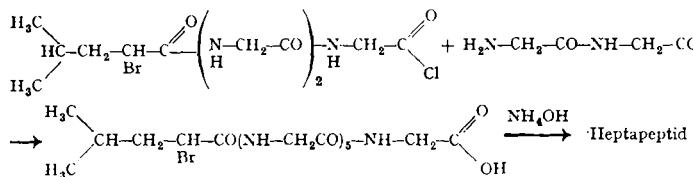
### Methoden von Emil Fischer

Die ersten Synthesen freier Peptide stammen aus den Anfängen dieses Jahrhunderts und sind von E. Fischer ausgearbeitet worden<sup>1)</sup>. Sein Bestreben war hauptsächlich danach gerichtet, ohne Schutz der Amino-Gruppe auszukommen, da die damals gebräuchlichen Gruppen wie Benzoyl-, Acetyl- oder Carboxyäthyl- nachträglich ohne Mitbeteiligung der Peptidbindung nicht mehr abgespalten werden konnten. So entwickelte er mit E. Fourneau 1901 die erste Synthese eines Dipeptides, des

\*) Einem Vorschlag von B. Helferich zufolge seien Verbindungen, die sich aus einigen (etwa 2–10) Aminosäuren zusammensetzen, in Analogie zur Nomenklatur der Zuckerchemiker mit „Oligopeptiden“ bezeichnet.

<sup>1)</sup> Eine zusammenfassende Darstellung aus der Feder des Meisters findet man in dem gedruckten Vortrag vor der Dtsch. Chem. Ges. vom 6. 2. 1906 in Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 530 [1906].

Glycylglycins durch kurze Verseifung von Diketopiperazin mit starker Mineralsäure. Später ließ sich zeigen, daß auch alkalische Verseifung bei Zimmertemperatur bei manchen Diketopiperazinen zum Ziel führt. Wenige Zeit danach wurden im Berliner Institut in den  $\alpha$ -Halogenfettsäure-chloriden Substanzen gefunden, die mit Aminosäure-estern im organischen Lösungsmittel leicht unter Amid-Verknüpfung reagieren, wonach man nach schonender Verseifung des Esters und durch Umsatz mit konz. Ammoniak unter Austausch des Halogens gegen die Amino-Gruppe zu Dipeptiden kam. Ohne diesen Austausch vorzunehmen war auch die Überführung der Halogenacylaminosäuren in ihre Chloride und Umsatz dieser mit Aminosäure-estern oder sogar mit Aminosäuren und Peptiden in wäßrig-alkalischer Lösung erfolgreich. Erst in letzter Stufe mußte dann das Halogen durch die Amino-Gruppe substituiert werden, wobei z. B. aus N-( $\alpha$ -Bromisocapronyl)-triglycinchlorid und Triglycin Leucyl-hexaglycin entstand:



1905 gelang E. Fischer die Bereitung der Aminosäurechloride in Form ihrer Chlorhydrate aus den feingepulverten Monoamino-monocarbonsäuren durch Schütteln mit  $\text{PCl}_5$  in Acetylchlorid. Diese setzen sich mit Aminosäure-estern zu Peptidestern um, und dasselbe gilt auch für die Säurechloride von Oligopeptiden wie dem Leucyl-glycylglycinchlorid-chlorhydrat, das sich aus dem Peptid in gleicher Weise gewinnen läßt.

E. Fischer sagte in einem zusammenfassenden Vortrag über seine Arbeiten bis Ende 1905: „Voraussichtlich wird es gelingen, an Stelle der einfachen Aminosäureester auch die Polypeptidester oder an Stelle der Ester die alkalische Lösung der Aminosäuren oder Polypeptide bei dieser Synthese zu verwenden“. Den 2. Teil dieser Prognose, den Fischer nicht verwirklichen konnte, haben wir selbst mit der empfindlichen Methode der Papierchromatographie zu bestätigen versucht. Es hat sich jedoch gezeigt, daß Glycylchlorid-chlorhydrat mit einer alkalischen Lösung von Valin bei Zimmertemperatur keine Spur von Glycylvalin bildet, da anscheinend die Zersetzungsgeschwindigkeit des Chlorids im Wasser zu groß ist. Wie sich die Chloride höherer Peptide bei dieser Reaktion verhalten, soll in nächster Zeit geprüft werden.

Wie vor kurzem O. Süss (unveröff.) gefunden hat, lassen sich die Chloride von N-acylierten oder freien Aminosäuren ohne vorhergehende Isolierung zu Peptidsynthesen verwenden. Behandelt man z. B. Phenacetylglycin (Phenacetursäure) in Benzol mit  $\text{PCl}_3$  und anschließend mit Glycinester, unter Zusatz von Dimethylanilin, so erfolgt glatte Bildung von Phenaceturyl-glycinester. Diese Reaktion ist bis zum Phenacetyl-tetruglycinester verfolgt worden.

### Methoden von Theodor Curtius

Es darf nun bei allen Verdiensten E. Fischer's nicht vergessen werden, daß schon 1881 Th. Curtius in Heidelberg, fast möchte man sagen unfreiwillig, die ersten Synthesen von Peptiden ausgeführt hat, allerdings von solchen, deren endständige Amino-Gruppen durch den Benzoyl-Rest blockiert waren<sup>2)</sup>. Bei seinen Studien über die Hippursäure ließ er zum Zweck der Benzoylierung auf Glykokoll-silber in siedendem Benzol Benzoylchlorid einwirken. Aus dem Ansatz wurden neben Hippursäure N-Benzoyldiglycin und eine „ $\gamma$ -Säure“ isoliert, die sich nachträglich als Benzoylhexaglycin erwies, (wahrscheinlicher Reaktions-Mechanismus s. u.). Die  $\gamma$ -Säure wurde 1883 von Curtius auch beim Zusammenschmelzen von Hippursäureester mit Glycin erhalten. Damit war zum ersten Mal die Brauchbarkeit der Ester acylierter Aminosäuren zu Peptidsynthesen aufgezeigt worden, eine Reaktion, die besonders den Methylestern zukommt und von der auch E. Fischer z. B. beim Erhitzen von N-Carbäthoxy-glycylglycinmethyl-ester mit Leucinester zum Ester des Carbäthoxy-glycylglycyl-leucins Gebrauch gemacht hat.

Der Methylester des Glycins polykondensiert sich schon beim Stehen seiner wäßrigen Lösung bei Zimmertemperatur zur sog. „Biuretbase“, Tetraglycin-methylester, wie Curtius 1883

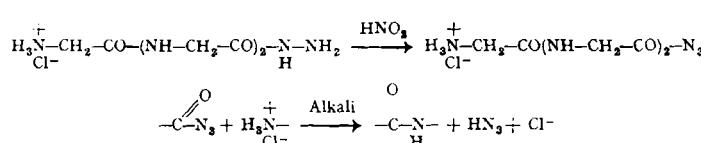
<sup>2)</sup> Zusammenfassende Arbeit von Th. Curtius, J. prakt. Chem. 70, 57 [1904].

beobachtet hat. Triglycinester dimerisiert sich beim Erwärmen der trocknen Substanz vorwiegend zu Hexaglycinester, daneben entstehen höhermolekulare Verbindungen (Polyglycinester), denen nach Arbeiten von Pacsu und Wilson<sup>3)</sup> Kettenlängen bis zu 96 Glycin-Resten zukommen sollen. Ähnliche Kettenlängen werden von den durch langes Aufbewahren über Ätzkalk im Vakuum oder durch Kochen in Xylool erhaltenen Polykondensaten aus den Estern des Glycins mit verschiedenen Alkoholen berichtet<sup>4)</sup>, während das auf ähnliche Weise erhaltene wasserlösliche Polyalanin aus rund 20 Einheiten besteht. Schramm und Thumm<sup>5)</sup> haben ähnliche Polykondensate aus Alanil-diglycimethylester hergestellt und die Diffusions- und Sedimentationskonstanten einheitlicher Proben gemessen, welchen nach Aminostickstoff-Bestimmung und Methoxyl-Wert ein Molekulargewicht von rund 12000 zukam. Aus den physikalischen Messungen ergab sich aber eindeutig ein solches von etwa 1300, wonach man auf das Vorliegen von cyclischen Peptiden von etwa 20 bis 25

Ringgliedern schließen muß. Höchst interessanterweise wirkt Chymotrypsin auf die Ester mancher Aminosäuren ebenfalls polykondensierend ein. Dabei findet gleichzeitig eine Verseifung statt, so daß z. B. aus verschiedenen Methioninestern neben Methionin Dimethionin, Trimethionin und noch höhere Homologe entstehen, wie Brenner, Müller und Pfister<sup>6)</sup> in allerjüngster Zeit durch Verwendung der papierchromatographischen Analysentechnik gezeigt haben (s. u.). Daraus ergibt sich, daß neben den Chloriden von Aminosäuren auch deren Ester energiereiche Verbindungen sind, die mit Aminosäure-Anionen oder Estern unter Freiwerden der zur Peptidbindung nötigen Energie reagieren können.

Aber nicht die Estersynthese hat die Konstitutionsaufklärung der Curtiusschen  $\gamma$ -Säure erbracht, sondern der systematische, schrittweise Aufbau mit Hilfe der Azidmethode, die wir ebenfalls diesem glänzenden Experimentator verdanken. Bei seiner Beschäftigung mit dem Hydrazin und der Stickstoffwasserstoff-säure entdeckte er, daß die Azide von Carbonsäuren für die Schotten-Baumann-Reaktion ebenso geeignet sind wie die Chloride, und er übertrug diese Erkenntnis auf die N-acylierten Aminosäuren. 1901 erhielt er aus N-m-Nitrobenzoylglycinazid und Glycin in wäßrig alkalischer Lösung das acyierte Dipeptid und die gründliche Ausarbeitung und Anwendung dieser Reaktion führte später zur Synthese der polymerhomologen Benzoyl-di-, tri-, tetra-, penta- und hexaglycine, von denen sich das letzte als identisch mit der  $\gamma$ -Säure erwies. Die Azide, welche hier in wäßrig-alkalischer Lösung mit Aminosäuren oder Peptiden umgesetzt wurden, reagieren auch mit Aminosäure-estern in organischer Phase. Dabei wird im Gegensatz zu den Chloriden kein Aminosäure-ester zur Bindung der freiwerdenden Säure verbraucht, da der „in Strömen entweichende Stickstoffwasserstoff“ von selbst aus dem System entfernt wird. Die Azidmethode ist später auf tosylierte und besonders carbobenzoxylierte Aminosäuren und Peptide mit großem Erfolg übertragen worden (s.u.).

Im letzten Jahr ist mit Hilfe dieser Methode von amerikanischen Autoren<sup>7)</sup> ein hochpolymeres Glycinpeptid erhalten worden. Triglycinhydrazid-chlorhydrat gibt mit Nitrit in wäßriger Lösung beim anschließenden Alkalisieren weißes unlösliches Polyglycin. Das Triglycinazid bildet sich also rascher als Desamierung an der Amino-Gruppe eintritt und kondensiert sich jeweils mit der durch Alkali freigelegten Amino-Gruppe einer zweiten Moleköl.



Die Aminosäureazide werden aus den Estern über die Hydrazide durch Diazotieren erhalten. Manchmal stößt die Veresterung höherer Peptide auf Schwierigkeiten, so daß die Beobachtung von Curtius, daß auch die Hydrazide von freien Amino-

<sup>3)</sup> E. Pacsu u. E. J. Wilson, J. org. Chemistry 7, 117 [1942]; Wilson u. E. Pacsu, ebenda 7, 126 [1942].

<sup>4)</sup> M. Frankel u. E. Katchalski, J. Amer. Chem. Soc. 64, 2264 [1942].

<sup>5)</sup> G. Schramm u. G. Thumm, Z. Naturforsch. 3b, 218 [1948].

<sup>6)</sup> M. Brenner, H. R. Müller u. R. W. Pfister, Helv. chim. Acta 33, 568 [1950].

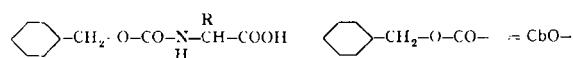
<sup>7)</sup> K. Hofmann u. M. Z. Magee, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1575 [1949].

säuren mit Aziden N-acylierter Aminosäuren oder Peptide unter Knüpfung der Peptidbindung reagieren, Beachtung verdient. So werden direkt die durch  $\text{HNO}_2$ -Behandlung in Azide überführbaren Peptidhydrazide erhalten, von denen aus die Azidsynthese weitergehen kann.

### Leicht abspaltbare Acyl-Reste

Die Hoffnung *E. Fischers*, den Carbäthoxy-Rest vom Amino-stickstoff unter gelinden Bedingungen abspalten zu können, hat sich nicht erfüllt. Bei Umschau nach anderen, zum Schutze des Stickstoffs geeigneten Resten, die nachträglich leicht ohne Beteiligung der Peptidbindung entfernt werden können, stieß 1926 *Schönheimer* auf den p-Toluolsulfonyl-Rest. Tosylaminosäurechloride oder -azide setzen sich mit Aminosäuren oder deren Estern zu Dipeptiden um, aus denen sich die schützende Gruppe durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure (D 1,96) unter Zusatz von Phosphoniumjodid bei 50–65° in einigen Stunden ohne Angriff auf die Peptidbindung abspalten lässt<sup>8)</sup>.

Wesentlich geeigneter aber, einen Umschwung in der Chemie der Peptidsynthesen herbeizuführen, war der von *Bergmann* und *Zervas*<sup>9)</sup> 1932 eingeführte Chlorkohlensäure-benzylester (Benzyl-chlorkohlensäure-ester, Benzylester-kohlensäurechlorid, Benzylchloroformat, Carbobenzoxychlorid), der aus Phosgen und Benzylalkohol in Toluol-Lösung leicht entsteht und sich wie Benzoylchlorid in *Schotten-Baumannscher Reaktion* mit Amino-Gruppen verbindet.

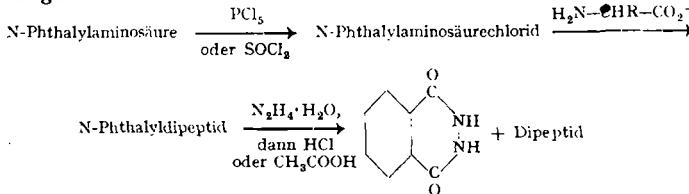


Der große Vorteil, den dieser Acyl-Rest mit sich brachte, liegt in der leichten Abspaltbarkeit durch katalytisch erregten Wasserstoff, wobei Toluol,  $\text{CO}_2$  und das Amin oder die Aminosäure gebildet werden. *Bergmann* hat mit seiner Schule in zahlreichen schönen Arbeiten die Verwendbarkeit von Carbobenzoxyminosäuren in Form ihrer Chloride oder Azide zu Synthesen von Peptiden gezeigt<sup>10)</sup>. Bei Gegenwart schwefel-haltiger Aminosäure-Reste versagt allerdings die katalytische Methode mitunter<sup>11)</sup>. Man kann sich dann die selektive Abspaltbarkeit des Carbobenzoxym-Restes mit Salzsäure bei 60° ohne Angriff auf die Peptid-Bindung zunutze machen oder aber nach *Du Vigneaud* und Mitarbeitern<sup>12)</sup> den Rest mit Natrium in flüssigem Ammoniak abspalten. Nach *Harington* und *Mcad*<sup>13)</sup> bewährte sich auch Phosphoniumjodid in Eisessig bei 40° bei der Synthese des Glutathions zur Entfernung des Restes.

Auch der Carboxy-allyl-Rest<sup>14)</sup>  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$  ist vor kurzem unter Verwendung des in Amerika im Handel befindlichen Allylchloroformats unter *Schotten-Baumannschen Bedingungen* in die Amino-Gruppen verschiedener Aminosäuren eingeführt worden, wobei z. T. gut krystallisierte Derivate entstanden. Seine Entfernung gelingt ebenfalls durch katalytische Hydrierung ( $\text{PtO}_2$ ), wobei allerdings ein Teil des ungesättigten Acyl-Restes an der Aminosäure zum hydrogenolytisch unangreifbaren Carbo-propyloxy-Rest aufhydriert wird. Die Abspaltung gelingt ferner auch durch Na in Ammoniak oder durch Phosphoniumjodid. Dabei wurde beobachtet, daß auch der hydrierte Rest mit Hilfe dieses Mittels vom Stickstoff entfernt werden kann; ob das auch für den Carbomethoxy-Rest gilt, ist nicht beschrieben. Über Peptidsynthesen aus carboallyl-oxylierten Aminosäure-Derivaten ist bisher nicht berichtet worden.

Vor einigen Jahren hat man sich für Verwendung bei Peptidsynthesen auch wieder des in einer Vielzahl von Fällen zur Maskierung der Amino-Gruppe verwendeten Phthalyl-Restes erwähnt<sup>15)</sup>. Seine Abspaltung gelingt nämlich, wie *Radenhause*n<sup>16)</sup> schon 1895 beobachtet hatte, durch Erwärmen mit Hydrazinhydrat. Diese Reaktion, von *Ing* und *Manske*<sup>17)</sup> eingehender

studiert, führt beim Erhitzen in Alkohol zur raschen Bildung eines Produktes, vielleicht der untenstehenden Formulierung, das beim Erwärmen mit Salzsäure oder verdünnter Essigsäure unter Bildung von Phthalhydrazid unter Freigabe der Amino-Gruppe zerfällt. Dabei wird die Peptidbindung nicht angegriffen. *Sheehan* und *Frank*<sup>18)</sup> sowie *Grassmann* und *Schulte-Uebbing*<sup>19)</sup> haben auf dem Weg:



eine Di- und Tripeptide in guten Ausbeuten synthetisiert. Auch bei schwefel-haltigen Verbindungen gelingt diese Entacylierung glatt. Die schützende Gruppe läßt sich auch in Soda-Lösung durch Hydrazinhydrat in der Kälte entfernen<sup>19)</sup>.

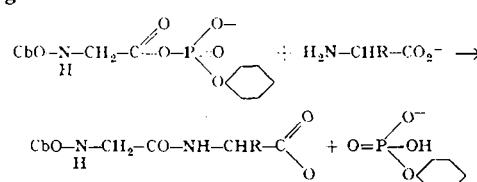
Schließlich hat *Ehrensvärd*<sup>20)</sup> die Liste der leicht abspaltbaren Reste durch Heranziehung des aus Thiophenol und Phosgen erhältlichen Monothiokohlensäure-S-phenylesterchlorids Phenyl-mercaptopcarbonylchlorid ( $\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-\text{CO}-\text{Cl}$ <sup>21)</sup>) um eine wertvolle Substanz bereichert. Es reagiert bei Zimmertemperatur mit Aminosäure-estern in Äther. Die acylierten Ester können durch 10 min langes Erwärmen mit einer Mischung von konz. Salzsäure-Eisessig (1:1) verseift werden. Die dabei erhaltenen Phenyl-mercaptopcarbonyl-amino-säuren gehen mit  $\text{PCl}_5$  leicht in Chloride über, die man mit Amino-Gruppen kuppeln kann. Die nachträgliche Abspaltung des Restes erfolgt durch 5 min langes Erhitzen mit Bleiacetat in 70proz. Alkohol oder Kaltbehandlung mit 0,1 n-Alkali in Gegenwart von Bleihydroxyd als Bleithiophenolat.

### Verwendung von Anhydriden

Man kann die bisher besprochenen Halogenide und Azide als Anhydride aus Aminosäure und Chlorwasserstoff- oder Stickstoffwasserstoffsäure auffassen. Es lassen sich außer ihnen noch weitere Verbindungen dieses Typs zur Knüpfung der Peptidbindung verwenden.

### 1. Anhydride mit substituierten Phosphorsäuren

*Chantrenne*<sup>22)</sup> hat beobachtet, daß Anhydride aus Cbo-Aminosäuren und Phenylphosphorsäure in wäßriger Lösung bei  $p_{\text{H}}$  7,4 und 37° mit Aminosäuren unter Peptidverknüpfung reagieren, wobei die dazu nötige Energie durch die Bildung von Phenylphosphat geliefert wird.



Die durch anschließende Hydrierung erhältlichen Dipeptide lassen sich in gleicher Weise zu Tripeptiden acylieren, wie an der Darstellung von Di-glycyltryptophan gezeigt wurde. Nicht viel später haben *Sheehan* und *Frank*<sup>23)</sup> Anhydride von Phthalylglycin oder Cbo-Glycin mit Di-benzylphosphorsäure dargestellt und von diesen Verbindungen dieselbe Reaktionsbereitschaft mit Aminosäuren in wäßriger gepufferter Lösung nachgewiesen.

Die zu diesen Peptidsynthesen notwendigen Anhydride wurden aus den Silbersalzen der substituierten Phosphorsäuren mit den Acylaminosäurechloriden im indifferenten Lösungsmittel erhalten (vgl. dazu *F. Lynen*<sup>24)</sup>). Die Chloride sind nun selbst beliebte Ausgangsstoffe für Peptidsynthesen. Die Bereitung der

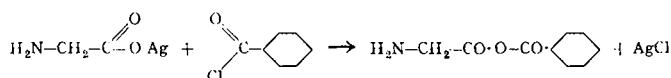
<sup>8)</sup> R. Schönheimer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 154, 203 [1926].  
<sup>9)</sup> M. Bergmann u. L. Zervas, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 1192 [1932].  
<sup>10)</sup> Z. B. M. Bergmann u. L. Zervas, J. S. Fruton, F. Schneider u. H. Schleich, J. biol. Chemistry 109, 325 [1935].  
<sup>11)</sup> J. White, ebenda 108, 141 [1934].  
<sup>12)</sup> R. H. Sifferd u. V. du Vigneaud, ebenda 108, 753 [1935]; H. S. Loring u. V. du Vigneaud, ebenda 111, 385 [1935].  
<sup>13)</sup> C. R. Harington u. T. H. Mead, Biochemic. J. 29, 1604 [1935].  
<sup>14)</sup> C. M. Stevens u. R. Watanabe, J. Amer. Chem. Soc. 72, 725 [1950].  
<sup>15)</sup> J. C. Sheehan u. V. S. Frank, ebenda 71, 1856 [1949].  
<sup>16)</sup> R. Radenhause, J. prakt. Chem. 52, 446 [1895].  
<sup>17)</sup> H. R. Ing u. R. H. Manske, J. Chem. Soc. [London] 1926, 2348.

<sup>18)</sup> W. Grassmann u. E. Schulte-Uebbing, Chem. Ber. 83, 244 [1950].  
<sup>19)</sup> F. E. King u. D. A. A. Kidd, J. Chem. Soc. [London] 1949, 3315.  
<sup>20)</sup> G. C. H. Ehrensvärd, Nature [London] 159, 500 [1947].  
<sup>21)</sup> H. Rivier, Bull. Soc. Chim. France (4) 1, 733 [1907].  
<sup>22)</sup> H. Chantrenne, Nature [London] 164, 576 [1949]; Biochim. biophys. Acta 4, 484 [1950].  
<sup>23)</sup> J. C. Sheehan u. V. S. Frank, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1312 [1950].  
<sup>24)</sup> F. Lynen, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 367 [1940].

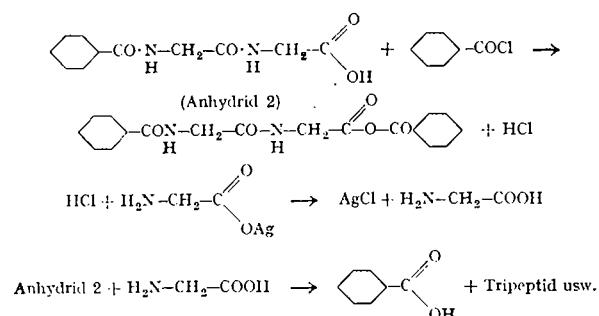
Acylphosphat scheint auf dem umgekehrten Weg (z. B. aus dem Silbersalz der Acylaminosäure und Dibenzyl-phosphorsäurechlorid) nicht zu gelingen. So ist das Interessante an diesen Methoden ihre Analogie zur heute als am wahrscheinlichsten geltenden Ansicht über die biologische Peptidknüpfung, bei welcher man Acylphosphate  $\text{—NH-CHR-CO-O-PO}_3\text{H}^-$  als energiereiche Zwischenstufen vermutet (s.u.).

## **2. Anhydride mit organischen Säuren**

Die 1881 von Curtius beobachtete Bildung von Benzoyl-poly-glycinen bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Glycinsilber scheint uns über Anhydride von N-benzoylierten Aminosäuren oder Peptiden mit Benzoesäure (möglicherweise auch über Oxa-zolone) zu verlaufen<sup>25</sup>). So könnte Benzoylchlorid aus Glycin-silber außer hippursaurem Silber auch intermediär Glycinbenzoat nach

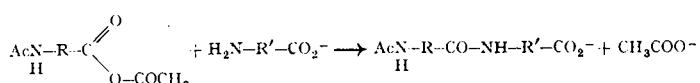


bilden. Wirkt nun auf dieses Anhydrid eine weitere Molekel Benzoylchlorid ein, so fñhrt das zum Hippursäure-benzoësäure-anhydrid unter Freiwerden von HCl, der sofort mit einem weiteren Glycinsilber zu Glycin und Silberchlorid reagiert. Hippursäurebenzoat und Glycin aber können sich unter Peptidverknüpfung zu Benzoyl-di-glycin vereinigen. Dieses kann nun mit Benzoylchlorid wieder ein Benzoehydrat ergeben, wobei der entwickelte Chlorwasserstoff aus Glycinsilber eine weitere Molekel Glycin in Freiheit setzt. Diese muß mit dem Anhydrid des Dipentids zu Benzoyltriglycin reagieren usw.:



So erklärt sich wohl das Auftreten von Benzoylhexaglycin ( $\gamma$ -Säure) in den Reaktionsansätzen von Curtius.

Wir haben die Anhydride verschiedener Acylaminosäuren und Dipeptide mit Essigsäure und Benzoesäure aus den Silber- oder Alkalisanzen und Acetyl- oder Benzoylchlorid bereitet<sup>26</sup>) und zeigen können, daß sich diese Verbindungen mit primären Aminen glatt zu Aminosäureamiden umsetzen, wobei Acetat oder Benzoat frei wird. Mit Aminosäuren bilden sich in wäßrig-alkalischer Lösung die acylierten Dipeptide und mit Dipeptiden N-Acyl-tripeptide. Da man auf die Isolierung der Anhydride verzichten kann, und diese aus Acylaminosäuren im organischen Lösungsmittel in Gegenwart von tert. Basen mit Acetyl- oder Benzoylchlorid in der Kälte herstellen kann, ergab sich so eine besonders einfache neue Peptidsynthese.



Man wird sich der Vermutung nicht verschließen dürfen, daß vielleicht auch energiereiche Essigsäureanhydride von Aminosäuren beim biologischen Aufbau von Peptiden eine Rolle spielen können. Die erwiesene Notwendigkeit von Adenosintriphosphat bei Peptidsynthesen durch Gewebe sagt noch nicht, daß die energiereichen Zwischenprodukte Acylphosphate sein müssen. So weiß man seit den schönen Arbeiten von Lipmann, daß das energiereiche Adenosintriphosphat auch an der Bildung der sog. aktivierten Essigsäure beteiligt ist, welche wohl ein Anhydrid aus Essigsäure und einer Phosphorsäure darstellt. Seine Beteiligung an der biologischen Peptidsynthese scheint mir nicht unwahrscheinlich; es braucht aber nicht unbedingt seinen Phosphorsäure-Anteil auf die Aminosäuren zu übertragen (Bildung von energiereichem Acylphosphat), sondern könnte ebensogut die Carboxyl-Gruppen der Aminosäure acetylieren, wobei ein Acylacetat entstünde, dessen Spaltungsenergie ebenfalls zur Knüpfung der Peptidbindung ausreichen würde.

<sup>25</sup>) Th. Wieland u. R. Sehring, Liebigs Ann. Chem. 569, 117 [1950].  
<sup>26</sup>) Th. Wieland, W. Kern u. R. Sehring, ebenda 569, 122 [1950].

In die eben besprochene Klasse von Reaktionen gehören auch die Umsetzungen der intramolekularen Anhydride der acylierten Aminodicarbonsäuren, bes. der Glutaminsäure. Peptide der Glutaminsäure, in denen die entfernt stehende,  $\gamma$ -ständige Carboxyl-Gruppe reagiert hat, spielen in der Biochemie eine wichtige Rolle. Das  $\gamma$ -Amid, Glutamin, scheint als wichtiger Proteinbaustein von Mikroorganismen besonders gut verwertet zu werden, die Rolle des ebenfalls  $\gamma$ -verknüpften Glutathions ist, wenn auch noch nicht im einzelnen aufgeklärt, gewiß eine bedeutende. Besondere Aufmerksamkeit hat in letzter Zeit die Entdeckung der Vitamine der Folinsäuregruppe auf die Glutaminsäure- $\gamma$ -peptide gelenkt, während in den Proteinen diese Aminosäure in  $\alpha$ -Peptidbindung steht.

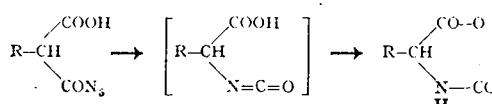
Zur Synthese von  $\alpha$ -Peptiden der Glutaminsäure ging Bergmann<sup>9)</sup> vom Anhydrid der Cbo-Glutaminsäure aus, das unter Spaltung der Anhydridbindung mit Ammoniak oder Amino-Gruppen unter Amid-Knüpfung reagiert. Dabei findet die Aufspaltung des Anhydrid-Ringes ganz vorwiegend in dem Sinn statt, daß die der Amino-Gruppe benachbarte Carboxyl-Gruppe ins Peptid übergeht, und die andere frei wird. Diese Verhältnisse entsprechen genau unseren Befunden über die Spaltung von unsymmetrischen Cbo-Aminosäureanhydriden, wobei ebenfalls Peptidverknüpfung eintritt, und die fremde Säure als Anion frei wird. Zu einer merkwürdigen Umkehr der Reaktionsweise kommt es, wenn man vom Anhydrid der Phthalylglutaminsäure ausgeht. Bei dessen aminolytischer Aufspaltung geht die  $\gamma$ -Carboxyl-Gruppe in Peptidbindung über, so daß auf diese Weise die Synthese des Glutamins und anderer  $\gamma$ -Glutaminylopeptide gelingt<sup>10)</sup>.

Cbo-Asparaginsäureanhydrid wird analog dem Glutaminsäure-Derivat aufgespalten, d. h. mit Ammoniak entsteht daraus Cbo-isoasparagin. Wie die Verhältnisse beim Phthalyl-asparaginsäureanhydrid liegen, ist noch nicht untersucht worden.

### **Verwendung ringförmiger Anhydride**

## **1. Leuchssche Körper**

1903 untersuchte H. Leuchs am Fischer'schen Institut in Berlin die Zersetzung N-carboäthoxylierter Aminosäurechloride und fand, daß das Glycin-Derivat beim Erwärmen unter Abspaltung von Äthylchlorid in das innere Anhydrid der Glycin-N-carbaminsäure übergeht<sup>27)</sup>. Die Bildung dieser krystallisierten Substanz verläuft mit höherer Ausbeute beim Carboethoxy-Derivat; auch die Chloride von Cbo-Aminosäure zersetzen sich im selben Sinn<sup>28)</sup>. Später zeigte Fuchs<sup>28a)</sup>, daß man auch durch Einwirkung von Phosgen in alkalisch wäßriger Lösung auf N-Phenylglycin das innere Anhydrid darstellen kann. Diese Phosgenierungsreaktion ist später in den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen und in England<sup>28a)</sup> auf unsubstituierte Aminosäuren übertragen worden. Dabei zeigte sich, daß man beim Einleiten von  $\text{COCl}_2$  in die Suspension der Aminosäuren in Dioxan oder Tetrahydrofuran bei  $30\text{--}40^\circ$  zunächst Carbaminsäurechloride erhält, die sich beim Abdampfen des Lösungsmittels i. V. bei  $40^\circ$  unter  $\text{HCl}$ -Abspaltung zu den Anhydriden umsetzen. Curtius<sup>29)</sup> wies den Weg zur Gewinnung solcher Substanzen durch Zersetzen der Halbazide substituierter Malonsäuren.



Schon Leuchs beobachtete, daß das N-Carbonsäureanhydrid des Glycins mit wenig Wasser bei Zimmertemperatur unter  $\text{CO}_2$ -Entwicklung in ein unlösliches hochmolekulares Produkt überging. Zusammen mit Geiger<sup>30)</sup> stellte er dieses Verhalten später auch bei den Anhydriden gleichen Baues von Phenylalanin und Leucin fest. Die Produkte wurden damals allerdings als Polymere des dreigliedrigen Rings aufgefaßt. „Ihre chemischen Eigenschaften, die R-N<sub>3</sub>CO auf Unlöslichkeit in Säuren und Alkalien sprechen jedenfalls dagegen, daß sie nach Art der Peptide zusammengesetzt oder in ihnen Amino- oder Car-

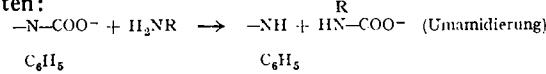
<sup>27)</sup> H. Leuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 857 [1903].

<sup>28</sup>) Ebenda 55, 2943 [1922].  
<sup>289</sup>) A. G. Farbinger, P. J.

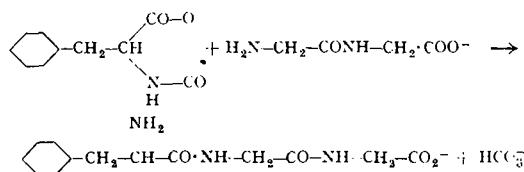
<sup>28a)</sup> A. C. Farthing u. R. J. W. Reynold, Nature 165, 4199 [1950].  
<sup>29)</sup> Th. Curtius u. W. Sieber, ebenda 55, 1543 [1922].

<sup>30)</sup> H. Curtius u. W. Sieber, ebenda 55, 1543 [1922].

boxyl-Gruppen vorhanden sind". Die leichte Aufspaltbarkeit der inneren Anhydride und Amine jedoch war ebenfalls von *Leuchs* und *Manasse*<sup>31)</sup> gezeigt worden, die aus N-Phenylglycin-carbon-anhydrid mit alkoholischem Ammoniak das Amid des Phenylglycins erhielten. *Fuchs*<sup>32)</sup> zeigte am selben Anhydrid die aminolytische Aufspaltung mit Anilin zum Anilid des Phenylglycins; offenbar hatten bei diesen Reaktionen die überschüssigen Basen auch die Carboxyl-Gruppe vom Stickstoff der Aminosäure abgespalten:

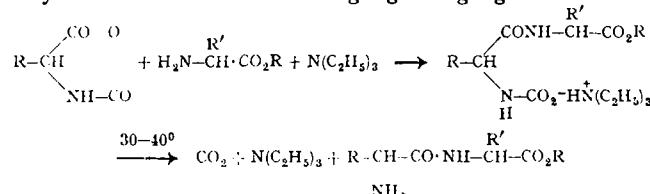


Geraume Zeit später befaßten sich *Wessely* und Mitarbeiter<sup>32)</sup> mit dem ausführlicheren Studium der Polymerisations- und Ring-spaltungsreaktion, welche aus Phenylalanin-N-carbonanhydrid mit verschiedenen primären Aminen zu Amiden und vor allem mit wäßriger Glycin- und Diglycin-Lösung (2 Mol pro Mol Anhydrid) zu den entsprechenden Peptiden gelangten.



Die Methode geriet dann anscheinend in Vergessenheit. 1938 wurde noch einmal die Synthese von Alanylhistidin auf diese Weise beschrieben<sup>33)</sup>. Die zur Polymerisation führenden Nebenreaktionen sind erst neuerdings von *Bailey*<sup>34)</sup> ausgeschlossen worden, der zeigen konnte, daß bei gleichzeitiger Einwirkung von Aminosäure-estern und Triäthylamin auf die *Leuchs*schen Anhydride eine eindeutige Reaktion unter Bildung des carbaminsauren Salzes eines Peptidesters erfolgt, das durch gelindes Erwärmen in  $\text{CO}_2$ , Amin und Peptidester zerfällt<sup>33a)</sup>.

Der Peptidester ist nun der Kondensation mit einem neuen Anhydrid unter denselben Bedingungen zugänglich.



*Bailey* hat auf diese elegante Weise etwa ein Dutzend Di-, Tri-, Tetra- und Penta-peptide bereitet.

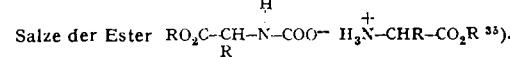
Auch die zu hochmolekularen Stoffen führende, zuerst beobachtete Reaktion der interessanten Carbonanhydride ist in der Folgezeit genauer untersucht worden. Man ist seit *K. H. Meyer*<sup>35)</sup> der Ansicht, daß es sich bei den Polymerisaten um echte Polypeptide handelt. 1939 haben *Freudenberg* und Mitarbeiter<sup>36)</sup> die Hydrolysegeschwindigkeit von Polyglycinen, die nach der *Leuchs*schen Methode hergestellt waren, gemessen. Aus Azidobersteinsäure wurde von ihnen mit Thionylchlorid das Anhydrid erhalten, das mit Anilin ein Anilid(gemisch) ergab, aus dem durch katalytische Hydrierung Asparaginsäureanilid entstand. Die Hydrierung des Anhydrids führte nicht zur Isolierung von Asparaginsäureanhydrid, weil sich anscheinend diese Verbindung unter Reaktion des energiereichen Rings mit der Amino-Gruppe einer Nachbarmolekül zu einem teilweise in Wasser löslichen Produkt polymerisierte, das nicht näher untersucht wurde. *Woodward* und *Schramm*<sup>37)</sup> ließen die N-Carboxyanhydride von *l*-Leucin und *d,l*-Phenylalanin in ge-

<sup>31)</sup> *H. Leuchs u. W. Manasse*, ebenda 40, 3235 [1907].

<sup>32)</sup> *F. Wessely*, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 146, 72 [1925]; *F. Sig-mund u. F. Wessely*, ebenda 157, 91 [1926]; *F. Wessely u. F. Sig-mund*, ebenda 159, 102 [1926].

<sup>33)</sup> *M. Hunt u. V. du Vigneaud*, J. biol. Chemistry 124, 699 [1938].

<sup>33a)</sup> Vgl. dazu die Thermolabilität der von *Frankel* u. *Katchalski* aus Amino-säureestern und  $\text{CO}_2$  erhaltenen Aminosäureester-N-carbaminsäuren



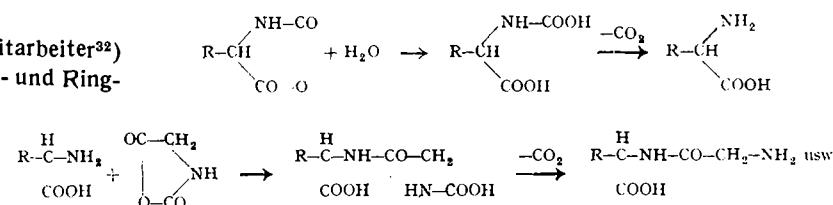
<sup>34)</sup> *Nature* [London] 164, 889 [1949].

<sup>35)</sup> *M. Frankel u. E. Katchalski*, J. Amer. Chem. Soc. 65, 1670 [1943].

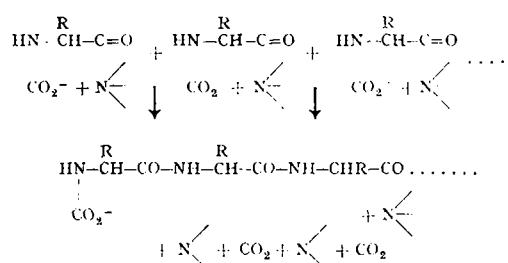
<sup>36)</sup> *K. Freudenberg, G. Piazolo u. C. Knoevenagel*, Liebigs Ann. Chem. 537, 197 [1939].

<sup>37)</sup> *R. B. Woodward u. C. H. Schramm*, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1551 [1947].

wöhnlichem Benzol gelöst einige Wochen bei Raumtemperatur stehen und erhielten beim Ausgießen klare Filme des „synthetischen Proteins“. Der Eintritt der Polymerisation wird auf Spuren von Wasser zurückgeführt, die im Benzol enthalten waren, und einige wenige Mole Anhydrid zur Carbaminsäure aufspalteten. Diese verliert spontan  $\text{CO}_2$ , die gebildete Aminosäure reagiert nun mit ihrer Amino-Gruppe mit einer zweiten Moleköl Anhydrid zu einer Dipeptidcarbaminsäure, die nach  $\text{CO}_2$ -Verlust mit einer weiteren Anhydridmoleköl weiter-reagiert usw.:



Die Polymerisation gelingt besonders leicht in Gegenwart tertiärer Basen, wie *Wessely* schon mit Pyridin beobachtet hat. In Essigester und tert. Basen entstehen amorphe unorientierte Produkte kleiner Molekulargröße (MG 2000–5000) mit guter Ausbeute<sup>38)</sup>. Zur Formulierung der Basen-katalysierten Polymerisation kommt man m. E. ohne Anwesenheit von Wasser oder H-Ionen aus, wenn man annimmt, daß das cyclische Anhydrid mit dem tertiären Stickstoff unter Anlagerung reagiert, ähnlich wie Säurechloride und Anhydride mit tertiären Basen salzartige Carbonyl-Verbindungen bilden. Die dabei entstehenden Zwitterionen können sich dann unter gleichzeitiger Abspaltung von Base und  $\text{CO}_2$  polymerisieren:



Ohne die Anwesenheit von Wasser würde man dabei ringförmige Polymerisate erwarten, die durch Reaktion der beiden polaren Kettenenden miteinander zustande kommen, (kleines Molekulargewicht, amorph und nicht zur Faserbildung neigend).

Die ohne Basenzusatz erhaltenen Polypeptide aus verschiedenen Aminosäuren sind als Filme, Pulver und Fasern der Röntgenanalyse unterworfen worden, wobei sich typische, auch an Proteinen beobachtete Interferenzlinien zeigten<sup>39)</sup>. Bemerkenswerterweise zeigt das Poly-*l*-alanin die gleiche Unlöslichkeit in Wasser wie Polyglycin, während Poly-*d,l*-alanin darin gut löslich ist. Ein lösliches Proteinmodell ist weiterhin das von *Katchalski*<sup>40)</sup> durch Polymerisation aus frisch bereitetem *ε*-Cbo-*l*-lysine-N-carbonanhydrid und anschließende Entacylierung mit Phosphoniumjodid gewonnene starkbasiache Polylysine, das durch Pankreatin und Trypsin gespalten wird. Auch Polyarginin ist durch Guanylierung von Polyornithin mit S-Methylisoharnstoff erhalten worden<sup>40a)</sup> sowie Polyglutaminsäure aus dem *Leuchs*schen Körper des Glutaminsäure- $\gamma$ -methylesters in kaltem Pyridin und anschließender milder Verseifung<sup>40b)</sup>. Diese Polysäure zeigt Ähnlichkeit mit der als Poly-d-glutaminsäure erkannten Kapselsubstanz der Milzbrandbazillen.

Erwärmst man N-Carboxyphenyl-alaninanhydrid mit Aminosäuren in Essigsäure, so bilden sich Di- oder Tri-phenylalanin-peptide, ohne daß es zu einer weiteren Polymerisation kommt<sup>41)</sup>.

<sup>38)</sup> *W. T. Astbury, Ch. E. Dalglish, S. E. Darmon u. G. B. B. M. Sutherland*, Nature [London] 162, 596 [1948].

<sup>39)</sup> *K. H. Meyer u. Go*, Helv. chim. Acta 17, 1448 [1934]; *W. T. Astbury u. s. 38*; *E. J. Ambrose u. W. E. Hanby*, Nature [London] 163, 483 [1949].

<sup>40)</sup> *E. Katchalski, I. Grossfeld u. M. Frankel*, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2565 [1947]; 70, 2094 [1948].

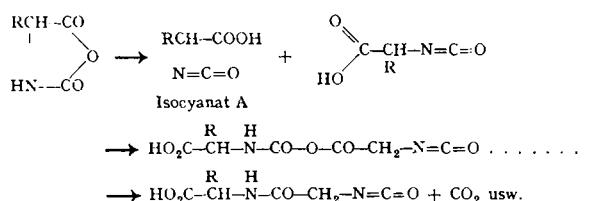
<sup>40a)</sup> *E. Katchalski u. P. Spitnik*, Nature [London] 164, 1092 [1949].

<sup>40b)</sup> *W. E. Hanby, S. G. Walev u. J. Watson*, ebenda 161, 4082 [1948].

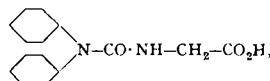
<sup>41)</sup> *A. L. Levy*, Nature [London] (i. Druck).

## Verwendung von Isocyanaten

Nach einer von O. Bayer<sup>42)</sup> geäußerten Vermutung könnte die Polymerisation der Leuchsschen Verbindung in der Hitze auch auf anderem Weg vor sich gehen: das N-Carbonsäure-anhydrid könnte sich dabei in die Isocyanat-Verbindung umlagern, aus der durch Addition der Carboxyl-Gruppe einer zweiten Moleköl über ein instabiles Carbaminsäureanhydrid, das  $\text{CO}_2$  verliert, Dimerisierung usw. erfolgte:

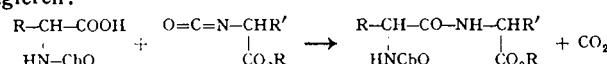


Es ist nämlich bekannt, daß Diphenyl-carbaminsäurechlorid mit Glycin erhitzt Polyglycin bildet<sup>43)</sup>. Das erwähnte Säurechlorid reagiert dabei mit der Amino-Gruppe, wohl primär unter Bildung von



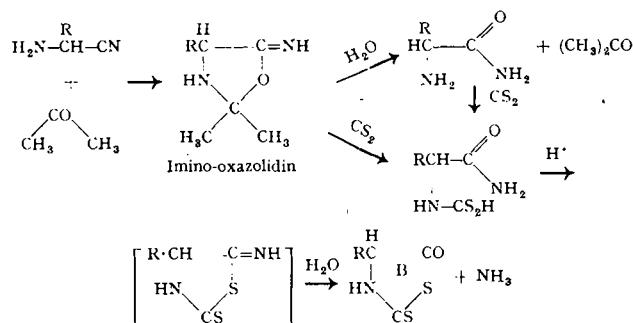
welches beim Erwärmen Diphenylamin abspaltet zu A, dem Monomeren der oben formulierten Polymerisation.

Eine Verwendung dieser Reaktion zum systematischen Peptidaufbau haben vor kurzem S. Goldschmidt und M. Wick<sup>44)</sup> angegeben. Dabei läßt man Cbo-Aminosäuren mit Isocyanat-fettsäureestern bei  $110^\circ$  bis zur Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung reagieren:



## 2. Mercaptothiazolone

Im Frühjahr letzten Jahres hat Heilbron in einem Vortrag die weitgespannten Untersuchungen seiner Schule über Aminosäuren, Peptide und Purine umrissen und dabei von einer neuen Peptidsynthese Kenntnis gegeben, die sich der Dithio-Analogen der vorhin erwähnten N-Carboxyanhydride von Aminosäuren bedient, der 2-Mercaptothiazolone<sup>45)</sup> (B). Ihr Ring wird durch Basen, wie z. B. Morpholin zwischen -CO und S unter Amid-Verknüpfung aufgespalten<sup>46)</sup>. Die Synthese dieser Verbindungsklasse verdankt man einem Zufall. Als die englischen Chemiker<sup>47)</sup> Aminoacetonitril aus seinem Sulfat in Aceton mit Natriumäthylat in Freiheit setzen wollten, fand Reaktion mit dem Lösungsmittel statt und es bildete sich ein Imino-oxazolidin, das mit Wasser ins Amid des Glycins und Aceton gespalten wurde. Aus den Aminosäureamiden entstehen mit Schwefelkohlenstoff in saurer Lösung über die Dithiocarbaminsäuren die Mercaptothiazolone, aus den Imino-oxazolidinen erhält man sie mit Schwefelkohlenstoff in feuchtem Aceton beim Ansäuern direkt:



Diese Heterocyclen reagieren nun mit Aminosäureestern in Chloroform unter Zusatz von einem Mol Triäthylamin zum Triäthylammoniumsalz der Dipeptidester-dithiocarbaminsäure, die beim Ansäuern unter  $\text{CS}_2$ -Abspaltung ins Hydrochlorid des Dipeptidesters übergeht. Dabei bleibt Triäthylammoniumchlorid

<sup>42)</sup> Diese Ztschr. 59, 257 [1947].

<sup>43)</sup> S. Petersen, D.R.P. 752757, Liebigs Ann. Chem. 562, 213 [1950].

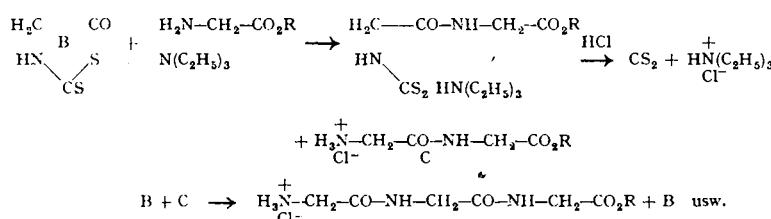
<sup>44)</sup> Z. Naturforsch. 5b, 170 [1950].

<sup>45)</sup> J. Heilbron, J. Chem. Soc. [London] 1949, 2099.

<sup>46)</sup> J. D. Billimoria u. A. H. Cook, ebenda 1949, 2323.

<sup>47)</sup> A. H. Cook, J. Heilbron v. A. L. Levy, ebenda 1949, 201.

in Lösung. Das Esterhydrochlorid läßt sich nun auf dieselbe Weise, nachdem man es mit Triäthylamin in die Base verwandelt hat, neuerlich mit einem Mercaptothiazolon zur Umsetzung bringen. Diese Reaktionen sind mit dem einfachen, dem Glycin entsprechenden Thiazolon bis zum Pentaglycin-äthylester durchgeführt worden<sup>48)</sup>.



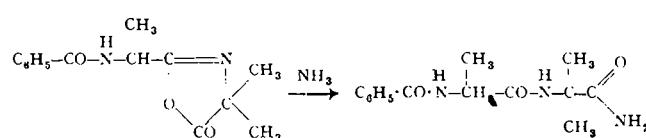
Auch in wäßrig-alkalischer Lösung setzt sich das Thiazolon mit Aminosäuren um. Mit Phenylalanin ist in 25 proz. Ausbeute daraus Glycyl-d,L-phenylalanin gewonnen worden.

2-Thio-4-methyl-5-thiazolon, die dem Alanin entsprechende Verbindung, läßt sich ebenfalls durch Aminosäureester aufspalten, doch bildet sich aus dem Dipeptidester-dithiocarbaminsäuren Salz beim Ansäuern das Ausgangsthiazolon unter Peptid-spaltung zurück<sup>49)</sup>. Zu Peptiden gelangt man indessen durch Kuppeln mit Aminosäuren in wäßrig-alkalischem Medium, wos nach zur Aufarbeitung der papierchromatographisch nachgewiesenen Gemische die Chromatographie an Zeocarb wertvolle Dienste leistete. Mit Glycin gelang eine direkte Umsetzung beim kurzen Aufkochen in Wasser oder Essigsäure zu Alanyl-Glycin.

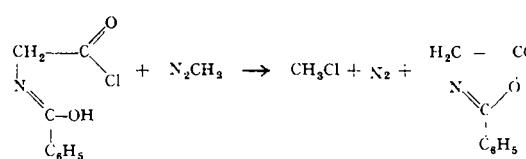
## 3. Oxazolone und Azlactone

Diese Heterocyclen stellen ebenfalls energiereiche Verbindungen dar, die durch Wasserabspaltung aus der Carboxyl-Gruppe und der in der selben Moleköl enthaltenen Lactim-Gruppe entstanden sind. Systematisch sind sie mit Enol estern vergleichbar und nehmen in ihrem Energieinhalt etwa die Mittelstellung zwischen echten Anhydriden und Säureestern ein.

Die einfachen Oxazolone (Lactimone) bilden sich nach Mohrs Untersuchungen über „lactonähnliche Anhydride acylierter Aminosäuren“<sup>50)</sup> aus N-Benzoylaminosäuren (ungeeignet ist Hippursäure) beim Behandeln mit wasserabspaltenden Mitteln, wobei sich Essigsäureanhydrid besonders bewährt hat. Die im Vakuum unzersetzte destillierbare Verbindungen setzen sich, außer mit Alkohol und Aminen, auch mit Aminosäuren in wäßriger Lösung zu N-Benzoyldipeptiden um. Aus N-Benzoyl-alanyl- $\alpha$ -aminoisobuttersäure gelang mit Essigsäureanhydrid der Ringschluß zum Oxazolon des Dipeptids, das von Ammoniak



glatt unter Amidbildung aufgespalten wurde. Auch die Synthese von Benzoyl-alaninprolin auf diese Weise ist beschrieben worden<sup>51)</sup>. Das Oxazolon der Hippursäure, welches auf dem von Mohr angegebenen Weg nicht erhältlich ist, haben Karrer und Bussmann<sup>52)</sup> bei Einwirkung von Diazomethan auf Hippuryl-chlorid in die Hand bekommen, wobei jenes als Abspaltungs-mittel von Chlorwasserstoff fungierte.



<sup>48)</sup> A. H. Cook u. A. L. Levy, ebenda 1950, 646.

<sup>49)</sup> A. H. Cook u. A. L. Levy, ebenda 1950, 651.

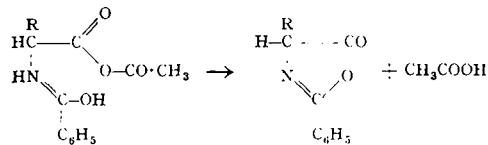
<sup>50)</sup> F. Mohr u. Th. Geis, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 798 [1908]; Ders. u. F. Strohschein, ebenda 42, 2521 [1909]; Ders. u. Th. Geis, J. prakt. Chem. 81, 49 [1910]; ebenda 81, 473 [1910].

<sup>51)</sup> H. Lettré u. M. E. Fernholz, Höpke-Seylers Z. physiol. Chem. 266, 37 [1940].

<sup>52)</sup> Helv. chim. Acta 24, 645 [1941].

Die Oxazolone haben in den letzten Jahren bei synthetischen Versuchen in der Penicillin-Chemie wieder größeres Interesse erlangt. Es wurde gezeigt, daß auch N-phenacylierte Aminosäuren in Oxazolone zu verwandeln sind und diese beim Erhitzen in Eisessig mit Aminosäuren in Phenacyldipeptide übergehen. Auch das von Karrer hergestellte 2-Phenylloxazolon wurde im Zuge dieser Arbeiten aus Hippursäure in Acetylchlorid beim Schütteln mit Phosphorpentachlorid erhalten<sup>53).</sup>

Obwohl uns dazu noch nicht genügend befriedigende Versuchsergebnisse zur Verfügung stehen, glaube ich, daß die Bildung der Oxazolone aus geeigneten N-acylierten Aminosäuren und Säurechloriden oder -anhydriden über gemischte Anhydride verläuft. Bei Verwendung von Acetanhydrid zum Ringschluß dürfte es ein unsymmetrisches Acetylanhydrid sein, das beim Erwärmen intramolekular Essigsäure abspaltet:



Bei der Oxazolon-Bildung mit  $\text{PCl}_5$  könnte das Säurechlorid unter Chlorwasserstoff-Abspaltung dieselbe Umwandlung erleiden. Man kann diese Vorstellung zwanglos auch in die Erklärung der Curtiuschen Benzoylpolyglycin-Bildung einbeziehen. Zu dieser Vermutung wird man fast gedrängt durch eine Arbeit von Carter und Mitarb.<sup>53a)</sup>, die beim Behandeln von Aminosäuren mit Acetylchloriden in Pyridin acylierte Dipeptide erhielten. Sie nehmen als Produkte der Einwirkung von Säurechlorid auf Aminosäure Oxazolone an, die dann mit unacylierten Aminosäure-Molekülen zu Acyl-dipeptiden reagieren sollen. Das Auftreten gemischter Anhydride an Stelle der Oxazolone, die ebenfalls zur Bildung von Peptiden führen können<sup>26)</sup>, kann jedoch dabei nicht ausgeschlossen werden.

Die inneren Anhydride N-acylierter Aminosäuren, deren Bearbeitung Mohr nur in einer Fußnote andeutete, hat später M. Bergmann mit Stern und Witte<sup>54)</sup> am Beispiel der Phenylalanin- oder Leucinderivate aus den feingepulverten Aminosäuren mit Essigsäureanhydrid bei 100° hergestellt. Er zeigte, daß sie sich in Äther mit Glycinester unter Bildung von Acetyl-dipeptidestern glatt umsetzen und bestätigte die alten Mohrschen Befunde hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit auch mit den freien Aminosäuren.

Ebenda wird auch über die Verwendung der altbekannten, in der Seitenkette ungesättigten Azlactone zum Zwecke des Peptidaufbaus berichtet. Schon ihr Entdecker, Erlenmeyer jr. hatte auf die große Reaktionsfähigkeit dieser Anhydride mit Ammoniak und Anilin hingewiesen<sup>55)</sup>, so daß auch ihre Reaktion mit Aminosäuren (z. B. Glutaminat in wäßrig-alkalischer Lösung) unter Knüpfung der Peptidbindung zu ungesättigten Peptiden führen mußte. Diese ließen sich dann mit Wasserstoff und Palladiumschwarz in Eisessig zu echten Peptiden absättigen.

### Enzymatische Peptidsynthesen

Die Erklärung des Weges, den die lebende Zelle bei der Verknüpfung von Aminosäuren zu Peptiden und Proteinen beschreitet, stellt heute eines der Hauptprobleme der biochemischen Forschung dar. Daß es sich dabei einfach um eine Umkehrung der Wirkung jener Fermente handelt, die Peptidbindungen spalten, wird heute allgemein nicht mehr geglaubt. Thermodynamische Messungen und Rechnungen haben nämlich ergeben, daß die freie Energie eines Dipeptids etwa um 3000-5000 Kcal größer ist als die Summe der beiden Bausteine, wenn sie als Zwitterionen vorliegen, so daß die Synthese eines niederen Peptids aus α-Aminosäuren, wie schon öfter erwähnt, eine endotherme Reaktion darstellt. Billigt man den Peptidasen neben der spaltenden Wirkung eine synthetisierende zu, so können in Anwesenheit des passenden Ferments aus thermodynamischen Gründen neben freien Aminosäuren (je 1 Mol) nur  $10^{-7}$  Mol Dipeptid vorhanden sein<sup>56)</sup>. Für ein Dekapeptid errechnet sich sogar die winzige Konzentration von  $10^{-83}$  Mol, wenn die Änderung der freien Energie bei der Peptidsynthese zwischen Oligopeptiden von derselben Größenordnung und demselben Vorzeichen ist wie bei der einfachen Peptidsynthese.

<sup>53)</sup> Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press 1949.

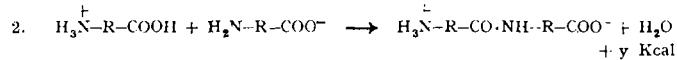
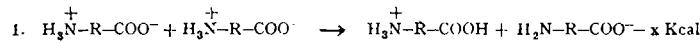
<sup>53a)</sup> E. H. Carter, P. Handler u. C. M. Stevens, J. biol. Chemistry 138, 619 [1941].

<sup>54)</sup> Liebigs Ann. Chem. 449, 277 [1926].

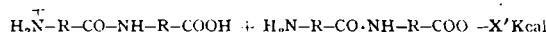
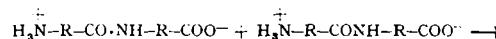
<sup>55)</sup> Ebenda 337, 269 [1904].

<sup>56)</sup> G. V. Schulz, Naturwiss. 37, 196 [1950].

Man könnte sich aber denken, daß die Energieaufwendung bei der Synthese höherer Peptide hauptsächlich zur Deckung des Energiebedarfs der ersten Schritte, den Synthesen niederer Peptide, benötigt wird. Wie nämlich Virtanen und Mitarbeiter<sup>57)</sup> in letzter Zeit beim Studium der „Plastein“-Bildung gezeigt haben, ist das protein-spaltende Pepsin in der Lage, bei  $p_{\text{H}}$  4 aus einem Gemisch von niederen, hauptsächlich Hexapeptiden, welche man durch proteolytischen Zeinabbau erhielt, große Polypeptide mit Ausbeuten bis zu 40% zu synthetisieren, die aus dem Reaktionsgleichgewicht ausfallen. Diese Plasteine sind wahrscheinlich regellos aufgebaute Polypeptide, vom Molekulargewicht 2500-10000, ihre Bildung unter den geschilderten Bedingungen kann nur eine energetisch-neutrale oder exotherme Reaktion sein. Das scheint verständlich, wenn man folgende von F. Lynen<sup>58)</sup> diskutierte Überlegung anstellt: Bei der Verknüpfung zweier als Zwitterionen vorliegender Aminosäuren muß zur erfolgreichen Peptidbindung die Arbeit des Transports eines Protons von der  $-\text{NH}_3^+$ -Gruppe der einen Aminosäure auf die  $-\text{COO}^-$ -Gruppe der anderen aufgewendet werden. Bei der darauf folgenden Reaktion, in welcher das Peptid gebildet wird, wird die Verknüpfungsarbeit durch die Bildung von  $\text{H}_2\text{O}$  überkompenziert, diese Reaktion verläuft freiwillig.



Die Gesamtbilanz der Reaktion ist bei der Bildung eines Dipeptids negativ, da  $x$  größer als  $y$  ist. Nun zeigt sich aber, daß die basische Dissoziationskonstante der Ammonium-Gruppe und die saure der Carboxyl-Gruppe eines Peptids um so kleiner werden, je länger der Dipol, so daß die Protonenverschiebungsaufwand für ein System aus Peptiden ( $x'$ ) kleiner werden kann als  $y$  und damit die Reaktion im Ganzen exotherm werden muß.



Wenn nun die enzymatische Knüpfung der Peptidbindung in manchen Fällen mit guten Ausbeuten gelungen ist, so röhrt das daher, daß bei diesen Reaktionen nicht von Zwitterionen ausgegangen wurde, sondern eine oder beide Komponenten zum großen Teil undissoziiert vorlagen. So haben Bergmann und Mitarbeiter<sup>59)</sup> gezeigt, daß unter der Einwirkung von Papain Hippursäure und Anilin sich zu Hippuranolid vereinigen, das aus dem Reaktionsansatz auskrystallisierte. Diese Reaktion ist thermodynamisch neutral, eher exotherm, so daß es hierbei durch den Katalysator zur raschen Einstellung eines Gleichgewichts kommt, das für Hippuranolid unter den gegebenen Konzentrationen mehr auf Seiten des „Peptids“ liegt. Daß bei diesem Reaktionstyp aber auch noch andere, vielleicht sterische Faktoren bei den verwendeten Basen eine Rolle spielen, haben vor kurzem Waldschmidt-Leitz und Kühn klargestellt<sup>60)</sup>, die bei Verwendung verschiedener aromatischer Amine aus Hippursäure mit Papain ganz wechselnde Ausbeuten an Amiden erhielten.

Naturgemäß und den Verhältnissen in der lebenden Zelle näherkommend sind die Ergebnisse, die man beim Studium der enzymatischen Bildung von Hippursäure und p-Aminohippursäure aus Benzoat oder p-Aminobenzoësäure mit Glycin in Anwesenheit von Leberschnitten oder Leberhomogenat erhalten hat. Dabei bietet sich wenigstens einer der Reaktionspartner als Zwitterion der Kondensationsreaktion dar. Die Synthese läuft aber nur dann ab, wenn entweder Zellinhaltsstoffe gleichzeitig oxydiert werden oder Adenosintriphosphat (ATP) als Energiequelle vorhanden ist<sup>61)</sup>.

<sup>57)</sup> A. I. Virtanen, H. Kerkonen, M. Hakala u. T. Laaksonen, Naturwiss. 37, 139 [1950].

<sup>58)</sup> F. Lynen, priv. Mittlg.

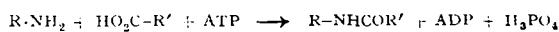
<sup>59)</sup> M. Bergmann u. Mitarb., J. biol. Chemistry 119, 707 [1937]; 124, 1, 7, 321 [1938]; 129, 587 [1939].

<sup>60)</sup> Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 285, 23 [1950].

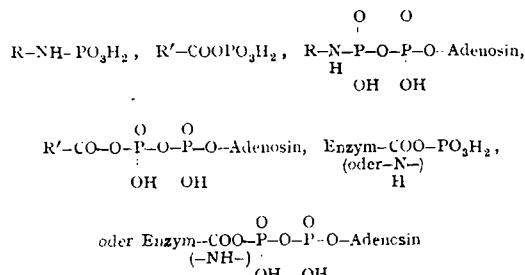
<sup>61)</sup> C. H. Borsook u. J. W. Dubnoff, J. biol. Chemistry 168, 121 [1947]; P. P. Cohen u. R. W. McGilvery, ebenda 166, 261 [1946]; 169, 119 [1947]; 171, 121 [1947].

Die Schlüsse, die man hinsichtlich der Energiebilanz auch für die Synthesen höherer Peptide bezogen hat, scheinen sich vor allem auf die ersten Stufen, die Bildung von Di- und Tripeptiden, zu beziehen. Synthesen höherer Peptide sind in letzter Zeit von amerikanischen Autoren unter Verwendung von  $^{14}\text{C}$ -indizierten Aminosäuren mit Gewebsschnitten und Homogenisaten durchgeführt worden, wobei sich immer die Notwendigkeit einer gleichzeitig ablaufenden Energie-liefernden Reaktion ergab<sup>62</sup>). Borssook und Mitarbeiter<sup>63</sup>) isolierten aus Leberhomogenat der verschiedenen Tierarten eine anscheinend einheitliche, relativ niedermolekulare Peptid-fraktion, die aus lebensnotwendigen Aminosäuren aufgebaut ist und in welche radioaktive Bausteine beim Inkubieren mit Zellelementen der Leber rasch eingebaut werden. Die eindeutige *in vitro*-Synthese eines wasserlöslichen Proteins ist kürzlich ebenfalls beobachtet worden. Bei der Inkubation von Hühnerleberschnitten mit  $^{14}\text{C}$ -Bicarbonat konnten Peters und Anfinsen<sup>64</sup>) aus dem Inkubationsmedium durch Alkohol-Fällung bei tiefer Temperatur einen Eiweißkörper abscheiden, der in den Carboxyl-Gruppen der Asparagin-, und Glutaminsäure und des Alanins radioaktiv war. Nach seinen immunologischen und elektrophoretischen Eigenschaften und seinem Verhalten in der Ultrazentrifuge handelte es sich dabei um Hühnerserumalbumin.

Eine echte enzymatische Peptidsynthese, nämlich die des Glutathions im Leberhomogenat, konnte von Bloch durch Inkubation mit  $^{14}\text{C}$ -markierten Glycin gezeigt werden. Das nach 1 h mit Hilfe nachträglich zugesetzten Glutathions (Träger) isolierte Tripeptid erwies sich von einer Radioaktivität, die der Bildung von etwa 0,3 mg/g Gewebe in der Stunde entsprach. Bei Luftausschluß nahm die Synthese auf durchschnittlich 20% ab, ATP hatte dann in der Mehrzahl der Fälle eine stimulierende Wirkung, manche Ansätze ließen sich jedoch damit nicht aktivieren, so daß Bloch die Vermutung äußert, daß von den zwei bei der Glutathionbildung nötigen Peptidknüpfungsschritte nur einer von ATP direkt beeinflußt wird<sup>65</sup>). Das könnte m. E. die  $\gamma$ -Peptidknüpfung (Glutamylcystein) sein, da wir gerade bei  $\gamma$ -Amiden der Glutaminsäure über die Verhältnisse aus Arbeiten von Speck<sup>66</sup>) unterrichtet sind. Er fand, daß die enzymatische Bildung von Glutamin aus Glutamat und  $\text{NH}_4^+$ -Ion in gereinigten Taubenleberextrakten nur in Anwesenheit von ATP gelingt. Letzthin hat man auch die Konjugation von p-Aminobenzoësäure mit  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Benzoylornithin mit gewaschenen Hühner-Nierenzelltrümmern studiert, die anaerob eindeutig durch ATP beschleunigt wird<sup>67</sup>). Man kann deshalb heute mit Sicherheit sagen, daß die enzymatische Knüpfung gewisser Amid-Bindungen nach folgender Bruttogleichung verläuft:



Welcher Natur das Zwischenprodukt ist, welches die Verknüpfung zwischen ATP-Zerfall und Amidsynthese vermittelt, lässt sich noch nicht sagen. Zur Diskussion stehen mehrere, wie:



Bei den Beispielen, in denen die Notwendigkeit von ATP zur erfolgreichen Amid-Verknüpfung mit Sicherheit nachgewiesen ist, handelt es sich um Modellreaktionen. Die Synthese eines bestimmten Amid-Typs ließ sich durch weitgehend definierte

<sup>62)</sup> A. B. Anfinsen, A. Beloff, A. B. Hastings u. A. K. Solomon, ebenda 168, 771 [1947]; J. Melchior u. H. Tarver, Arch. Biochem. 12, 309 [1947]; I. D. Frantz, R. B. Loftfield u. W. W. Miller, Science [New York] 106, 544 [1947].

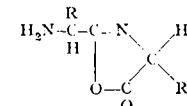
<sup>63</sup>) H. Borsook, C. L. Deasy, A. J. Hagen-Smit, G. Keighley u.  
J. biol. Chemistry 179, 705 [1949].  
<sup>64</sup>) Th. Peters jr. u. Ch. B. Anfinsen ebenda 182, 171 [1950].

<sup>64)</sup> Th. Peters jr. u. Ch. B. Anfinsen,  
<sup>65)</sup> K. Bloch ebenda 179, 1245 [1949].

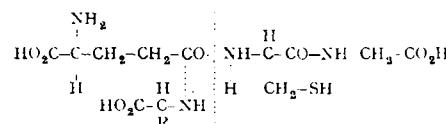
<sup>66</sup>) J. Speck, ebenda 168, 403 [1947].

<sup>67)</sup> R. W. McGilverry u. P. P. Cohen, ebenda 183, 179 [1950].

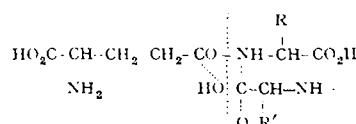
Enzymsysteme bewerkstelligen und studieren. Je mehr man sich aber den wahren Verhältnissen in der Zelle zu nähern versucht, desto komplizierter werden die Systeme und es ist bis heute noch nicht möglich gewesen, genauen Einblick in ihre Zusammensetzung zu gewinnen. Deshalb lassen sich auch über die wahren energiereichen biologischen Bausteine der Peptide und Proteine nur Vermutungen äußern. Daß man vor allem dabei an -NH- oder -COO-phosphorylierte Aminosäuren denkt, die ihren Substituenten etwa aus Nucleinsäuren beziehen, ist naheliegend, obwohl solche Produkte bisher noch nicht aus der Zelle isoliert werden konnten. Deshalb scheidet die Möglichkeit nicht aus, daß auch andere energiereiche Derivate der Proteinbausteine von der Zelle bei ihren Polypeptidsynthesen verwendet werden. So haben kürzlich *Brenner, Müller und Pfister*<sup>6)</sup> nach Einwirkung von Chymotrypsin auf die Ester bestimmter Aminosäuren, z. B. des Methionins, nach kurzer Inkubation Methionyl- und Dimethionylmethionin papierchromatographisch nachgewiesen, und zur Diskussion gestellt, ob nicht Aminosäureester die Rolle der aktivierten Stufen in der Zelle spielen könnten. Thermodynamisch scheint das ebenso plausibel wie die erwähnte Überlegung bei Acetylanhydriden von Aminosäuren, deren Brauchbarkeit im biochemischen Versuchsansatz allerdings noch nicht erwiesen ist. Schließlich könnte man auch an Oxazolone als eigentliche reaktionsfähige Formen denken, deren etwaige Entstehung aus den Anhydriden von Peptiden durch intramolekulare Abspaltung der fremden Säure angedeutet wurde. Oxazolone aus Di- oder Tripeptiden, bis heute noch nicht synthetisierte Verbindungen, könnten dann die energiereichen Bausteine längerer Peptidketten sein.



Schließlich muß auch mit Umpeptidierungsreaktionen bei der biologischen Peptidsynthese gerechnet werden, die unter der Wirkung proteolytischer Fermente ablaufen können. So haben Hanes, Hird und Isherwood<sup>68</sup>) vor kurzem papierchromatographisch gezeigt, daß der Glutamyl-Rest des Glutathions in Gegenwart von Nieren- oder Pankreasenzymen unter Bildung neuer  $\gamma$ -Peptide auf andere Aminosäuren, wie Valin, Leucin oder Phenylalanin übergehen kann. Diese Carboxyl-Übertragung



die interessanterweise durch Penicillin gehemmt wird, könnte dann in der Zelle von einer Amin-Übertragung gefolgt sein, durch die mit einer Aminosäure ein  $\alpha$ -Dipeptid, mit einem Dipeptid ein Tripeptid usw. entstünde:



Man vergleiche dazu auch einen Aufsatz von *J. S. Fruton*<sup>69</sup>), der auf Grund des Befundes, daß Hippursäureamid in Gegenwart von Papain seine Amid-Gruppe gegen  $^{15}\text{NH}_2$ - austauscht, zu ähnlichen Überlegungen kommt.

Mit der Lösung des Rätsels von den eigentlichen energiereichen Bausteinen bei den biologischen Peptidsynthesen ist allerdings die andere wichtige Frage noch in keiner Weise beantwortet, nämlich die, wie die Zelle aus dem bunten Aminosäure-Gemisch, das ihr angeboten wird, mit unbestechlicher Präzision immer dieselben Aminosäuren im selben charakteristischen Muster zu den verschiedenartigsten Peptiden und Proteinen zusammenfügt, eine Leistung, welche sicherlich auch mit einem erheblichen Energieaufwand verbunden ist. Die Vorstellungen zu erläutern, die man heute über diese Mechanismen hat, gehört nicht zum Inhalt dieser Zusammenfassung.

Eingeeg am 28. Juni 1950

[A 291]