

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

73. Jahrgang · Nr. 8 · Seite 253–276 · 21. April 1961

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT · DIE CHEMIE ·

Umlagerungen in der Chemie der Aminosäuren und Peptide

Von Dr. LOUIS A. COHEN und Dr. BERNHARD WITKOP*)

Laboratory of Chemistry, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Umlagerungsreaktionen sind in der Peptidchemie u. a. zur Synthese von Aminosäuren und höhermolekularen Verbindungen oder als Verfahrensschritte beim Abbau zur Bestimmung von Aminosäuresequenzen von Bedeutung. Andererseits können unkontrollierte Umlagerungen, wie der Disulfid-Austausch, Sequenzanalysen empfindlich stören. Es ist daher wichtig, die Bedingungen zu kennen, unter denen Umlagerungen eintreten bzw. sich vermeiden lassen. Die Arbeit gibt einen Überblick über dieses Gebiet. Wo eine theoretische Deutung des Reaktionsverlaufs möglich ist, wurde sie beschrieben.

I. Einleitung

II. Intramolekulare Umlagerungen

- A. Alkyl-Wanderungen
- B. Hydrid-Verschiebungen
- C. Verschiebung von Doppelbindungen
- D. Sauerstoff-Verschiebungen
- E. Vierzentren-Prozesse

III. Umlagerungen, an denen Stickstoff beteiligt ist

- A. Curtius-Umlagerung
- B. Hofmann-Umlagerung
- C. Schmidt-Umlagerung
- D. Lossen-Umlagerung
- E. Beckmann-Umlagerung
- F. Wolffsche Umlagerung

IV. Umlagerungen, an denen Amidbindungen beteiligt sind

- A. Acyl-Wanderungen (N—O)
- B. Acyl-Wanderungen (N—S)
- C. Kovalente Anlagerung an die Carbonamidgruppe
- D. Kovalente Anlagerung des Amid-Stickstoffs
- E. Umlagerungen über Diacylimide
- F. Umlagerungen über cyclische Imide
- G. Umlagerungen über Anhydride
- H. Reaktionen unter Beteiligung des Carbonamid-Sauerstoffs

V. Verschiedenartige Umlagerungen

- A. Sequenzänderung und Transpeptidierung
- B. Umlagerung von Hydantoinen
- C. Disulfid-Austausch
- D. Umwandlungen von Ringen

I. Einleitung

Früher schien es nahezu, als hätten unter allen Naturstoffen die Alkaloide ein Monopol auf Umlagerungen und Nachbargruppeneffekte. Während der letzten zehn Jahre haben die Aminosäuren durch besondere enzymatische Umwandlungen und ihr Verhalten als Bausteine von Proteinen die Aufmerksamkeit des organischen Chemikers immer stärker auf sich gezogen. Untersuchungen mit Isotopen führten zur Entdeckung von Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts, verbesserte analytische Techniken ermöglichen die Bestimmung der Aminosäuresequenzen in Proteinen, und die Röntgenstrukturanalyse ergab Feinheiten der sekundären und tertiären Struktur der Proteine. Meilensteine dieser Entwicklung waren die Sequenzanalyse und Synthese von Peptid-Hormonen [Oxytocin, Vasopressin, melanocyten-stimulierendes Hormon (MSH), adrenocorticotropes Hormon (ACTH)] sowie die Strukturaufklärung komplizierter Proteine [Insulin (51 Aminosäuren), Ribonuclease (124 Aminosäuren), Proteinkomponente des Tabakmosaikvirus (157 Aminosäuren)]. Mit ortschreitender Kenntnis von der Struktur der Proteine werden diese mehr als leblose polyfunktionelle chemische Einheiten denn als integrierende Bestandteile der lebenden Zelle betrachtet,

und man versucht, die bemerkenswerten Eigenschaften, die sie als Enzyme, Hormone und Antigene besitzen, mit Hilfe chemischer Vorstellungen zu deuten. Die Kenntnis der chemischen Reaktionen von Aminosäuren und Peptiden ist dazu nötig.

Unter den chemischen und enzymatischen Reaktionen der Aminosäuren und Peptide gibt es Umlagerungen, wie man sie auch auf anderen Gebieten der organischen Chemie trifft und solche, die infolge der besonderen strukturellen Verhältnisse mehr auf diese Substanzklasse beschränkt sind. Wir haben nicht versucht, hier eine dieser Reaktionen erschöpfend zu beschreiben. Vielmehr sei eine größere Zahl von Umlagerungen an Hand von Beispielen illustriert.

II. Intramolekulare Umlagerungen

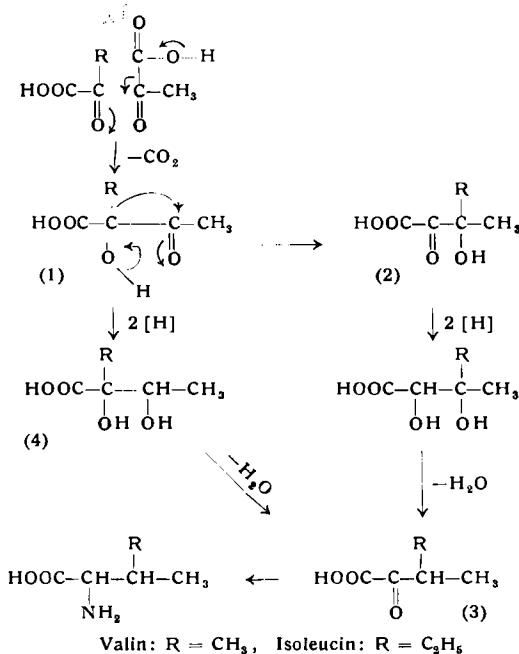
A. Alkyl-Wanderungen

Die Wanderung von Alkylgruppen zwischen zwei C-Atomen ist in der nicht-enzymatischen Chemie der Aminosäuren und Peptide noch unbekannt. Dagegen gibt es mehrere enzymatische Reaktionen dieser Art, z. B. die Acyl-oxy-Umlagerung bei der Biosynthese des Valins und Isoleucins¹⁾: zunächst wird Brenztraubensäure decarboxyliert und mit einer zweiten α -Ketosäure zu einer α -Hydroxy- β -

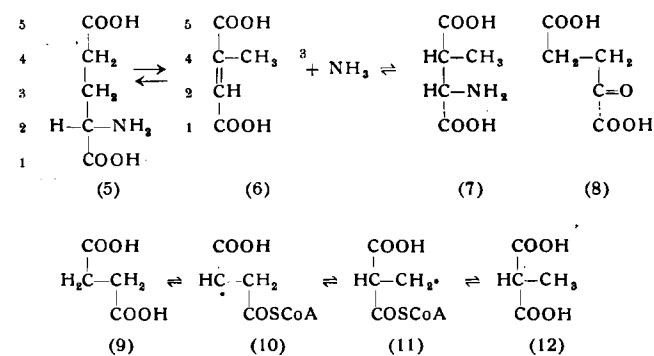
*) Vorabdruck eines Beitrages, der später in der Monographie „Rearrangements in Organic Chemistry“ bei Interscience Publishers erscheinen wird. Wir danken dem Verlag für die Erlaubnis zur Veröffentlichung.

¹⁾ M. Strassman, J. B. Shattock, M. E. Corsey u. S. Weinhouse, J. Amer. chem. Soc. 80, 1771 [1958].

ketosäure (1) kondensiert. Dann folgt die enzym-katalysierte Acyloin-Umlagerung, der sich Reduktion, β -Eliminierung und Transaminierung zum Valin ($R = \text{CH}_3$) oder Isoleucin ($R = \text{C}_2\text{H}_5$) anschließen. Mit ^{14}C -markierten Verbindungen ließ sich das Schicksal jedes C-Atoms feststellen und die Alkylwanderung eindeutig beweisen^{2,3}). Daß es sich um eine Acyloin- ($1 \rightarrow 2$) und nicht um eine Pinakolin-Umlagerung ($4 \rightarrow 3$) handelt³), konnte durch Versuche mit bakteriellen Mutanten und gereinigten Enzymen, die nur mit Zwischenprodukten der Acyloin-Sequenz reagieren, gezeigt werden^{4,5}).



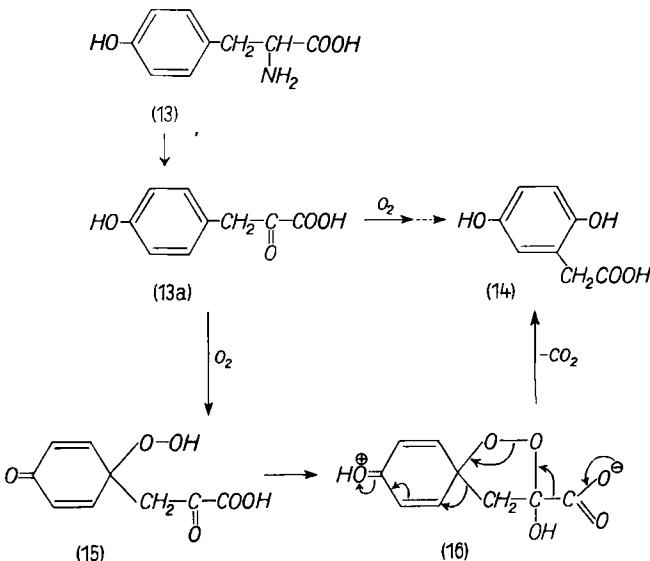
Eine weitere enzym-katalysierte Umlagerung einer Kohlenstoffkette tritt bei der reversiblen Umwandlung von L-Glutaminsäure (5) in L-threo- β -Methyl-asparaginsäure (7) auf⁶). Mesaconsäure (6) ist Zwischenprodukt^{7,8}). Versuche mit Isotopen sprechen dafür, daß die Kohlenstoffkette beim Übergang von (5) zu (6) zwischen C-2 und C-3 gespalten wird. Der Mechanismus dieser Reaktion ist zwar unbekannt, doch ist eine Analogie zur Umwandlung von Bernsteinsäure (9) in Methylmalonsäure (12) denkbar, umso mehr als beide Umlagerungen kobalthaltige Cofaktoren erfordern. Da



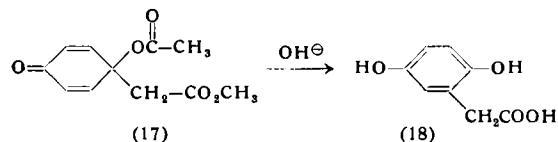
- ²⁾ M. Strassman, A. J. Thomas u. S. Weinhouse, J. Amer. chem. Soc. 75, 5135 [1953]; 77, 1261 [1955].
³⁾ E. A. Adelberg, J. biol. Chemistry 216, 431 [1955].
⁴⁾ H. E. Umbarger, B. Brown u. E. J. Eyring, J. Amer. chem. Soc. 79, 2980 [1957].
⁵⁾ R. P. Wagner, A. N. Radhakrishnan u. E. E. Snell, Proc. nat. Acad. Sci. USA 44, 1047 [1958].
⁶⁾ A. Munch-Peterson u. H. A. Barker, J. biol. Chemistry 230, 649 [1958].
⁷⁾ H. A. Barker, R. D. Smyth, R. M. Wilson u. H. Weissbach, J. biol. Chemistry 234, 320 [1959].
⁸⁾ H. A. Barker, H. Weissbach u. R. D. Smyth, Proc. nat. Acad. Sci. USA 44, 1093 [1958].

Kobalt-Ionen radikalisch verlaufende Reaktionen starten können, ist angenommen worden, daß die Umlagerung (9) \rightarrow (12) über die Radikale (10) und (11) verläuft⁹). Schreibt man statt Glutaminsäure (5) die entsprechende α -Ketosäure (8), so wird die strukturelle Analogie zu (9) evident.

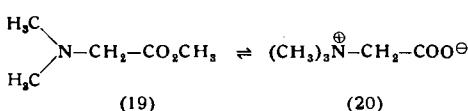
Im Verlauf einer Dienon-Phenol-Umlagerung tritt auch beim Abbau des Tyrosins (13) zur Homogentisinsäure (14) im Stoffwechsel eine Alkyl-Wanderung auf^{10,11}). Es ist vorgeschlagen worden, daß ein einziges Enzym Hydroxylierung, Umlagerung und oxidative Decarboxylierung katalysiert¹²). Nimmt man als Zwischenstufe ein Hydroperoxyd an, so läßt sich ein Mechanismus formulieren, der alle drei



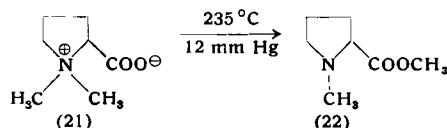
Schritte erklärt (13a \rightarrow 15 \rightarrow 16 \rightarrow 14). Die in etwa analoge Dienon-Phenol-Umlagerung (17 \rightarrow 18) tritt ohne enzymatische Katalyse in alkalischer Medium ein¹³).



Die Wanderung von Methylgruppen bei der reversiblen Umwandlung von Aminosäure-estern in -betaine ist seit 1902 bekannt. So existiert N,N-Dimethylglycin-methylester (19) unterhalb 135 °C neben seinem Betain (20), geht aber bei höherer Temperatur quantitativ in dieses über¹⁴).

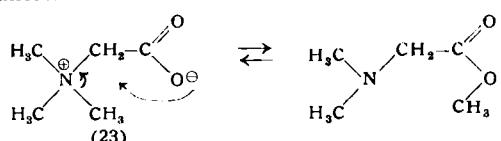


Beim Stachydrin (21) kann das Gleichgewicht durch Entfernen des leicht flüchtigen Esters (22) zu dessen Gunsten verschoben werden¹⁵). In Betainen, die eine N-Methyl-

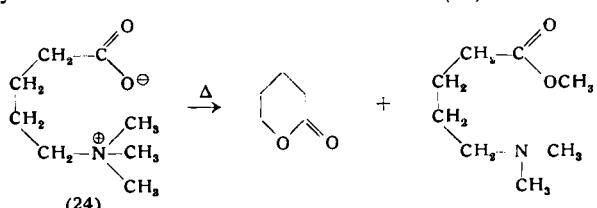


- ⁹⁾ H. Eggerer, P. Overath, F. Lynen u. E. R. Stadtman, J. Amer. chem. Soc. 82, 2643 [1960].
¹⁰⁾ S. Weinhouse u. R. H. Millington, J. biol. Chemistry 181, 645 [1949].
¹¹⁾ R. Dische u. D. Rittenberg, J. biol. Chemistry 211, 199 [1954].
¹²⁾ S. E. Hager, R. I. Gregerman u. W. E. Knox, J. biol. Chemistry 225, 935 [1957].
¹³⁾ S. Goodwin u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 79, 179 [1957].
¹⁴⁾ R. Willstätter, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 584 [1902].
¹⁵⁾ G. Trier, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 67, 324 [1910].

neben einer N-Äthylgruppe enthalten, wandert nur der Methylrest¹⁴). Alkyl-Verschiebungen dieser Art lassen sich bei α -Aminosäuren als intramolekulare Umlagerungen (23) formulieren.



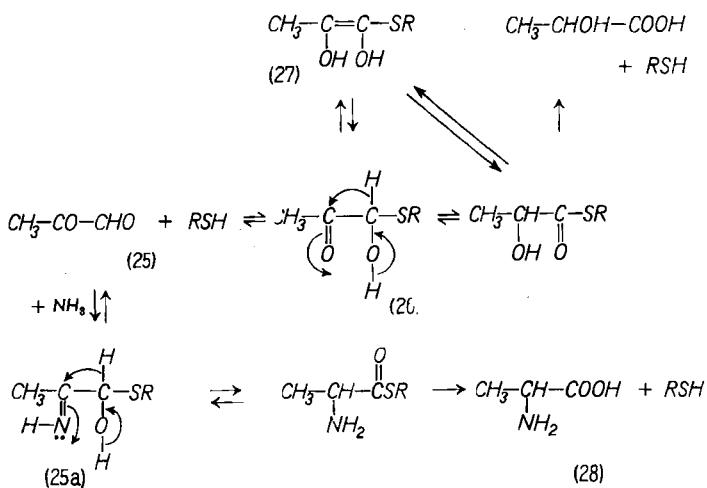
Aus dem Betain des β -Alanins entsteht dagegen unter Eliminierung Acrylsäure, während das Betain der γ -Aminobuttersäure unter intramolekularer Substitution Butyrolacton und Trimethylamin bildet¹⁴). Erst bei der Pyrolyse des Betains der δ -Aminovaleriansäure (24) erhält man



neben dem Lacton wieder den Ester¹⁶). Auch Betaine, in denen die geladenen Gruppen durch noch längere Kohlenstoffketten voneinander getrennt sind, gehen beim Erhitzen in die Ester über¹⁷). In diesen Fällen wird eine intermolekulare Alkyl-Übertragung angenommen.

B. Hydrid-Verschiebungen

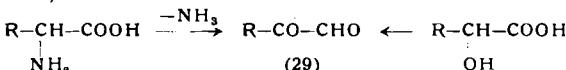
Hydrid-Verschiebungen sind bei mehreren Redox-Reaktionen in der Aminosäure-Chemie angenommen worden. Methylglyoxal (25) wird enzymatisch in Milchsäure umge-



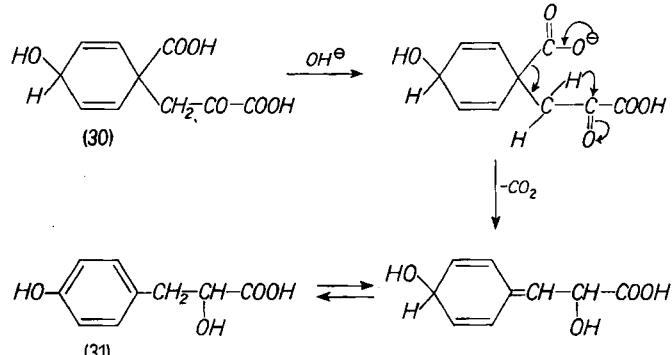
wandelt, wobei Glutathion als Coenzym fungiert¹⁸). Die Reaktion gelingt mit einigen Mercaptanen auch ohne Enzym. Als stabile Zwischenprodukte bilden sich die Thiol-ester^{19, 20}). Da die Milchsäure kein Wasserstoff-Isotop enthält, wenn man die nicht-enzymatische Reaktion in $^3\text{H}_2\text{O}$ ²¹) oder die enzymatische Reaktion mit Glyoxalase in $D_2\text{O}$ ²²) ablaufen lässt, erscheint die intramolekulare Verschiebung eines Hydrid-Ions (26) wahrscheinlicher als der Weg über das Endiol (27). In Gegenwart von Ammoniak erhält man als Ergebnis einer Kondensation zur Schiff-Base (25a) eine Aminosäure. Beispielsweise reagieren Methylglyoxal, Ammoniak und Glutathion miteinander zum Alanin (28)¹⁹.

- ¹⁶) R. Willstätter u. W. Kahn, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1853 [1904].
¹⁷) R. Kuhn u. F. Giral, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 387 [1935].
¹⁸) E. Racker, J. biol. Chemistry 190, 685 [1951].
¹⁹) T. Wieland, J. Franz u. G. Pfleiderer, Chem. Ber. 88, 641 [1955].
²⁰) V. Franzen, Chem. Ber. 88, 1361 [1955].
²¹) T. Wieland u. F. Jaenicke, Chem. Ber. 88, 1967 [1955].
²²) V. Franzen, Chem. Ber. 89, 1020 [1956].

Überraschenderweise wurde die weniger günstige Reaktion in entgegengesetzter Richtung sehr viel eher entdeckt: aus der wässrigen Lösung einer α -Amino- oder α -Hydroxysäure, die p-Nitrophenylhydrazin enthält, fällt allmählich das Osazon des entsprechend substituierten Glyoxals (29) aus²³).

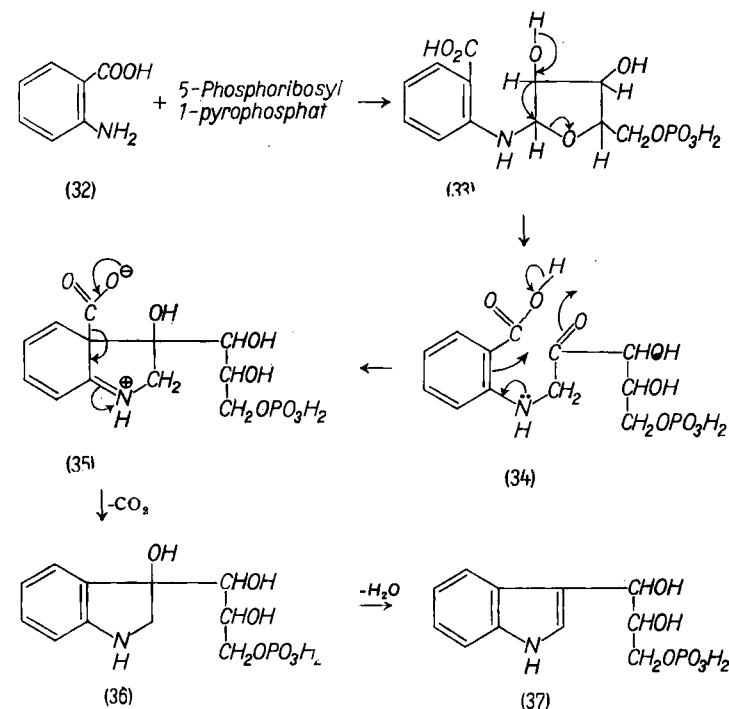


Prephensäure (30), eine Vorstufe des Phenylalanins in *Escherichia coli* reagiert mit wässrigem Alkali zur p-Hydroxyphenyl-milchsäure (31)^{24, 25}). Möglicherweise sind bei dieser Umlagerung Decarboxylierung und Hydrid-Wanderung miteinander gekoppelt,



aber Untersuchungen zum Mechanismus liegen nicht vor. Durch enzymatische Oxydation und Transaminierung könnte aus (31) in *E. coli* Tyrosin entstehen²⁶).

An der Biosynthese von Tryptophan aus Anthranilsäure (32) in *Neurospora crassa* ist eine enzymatisch katalysierte Amadori-Umlagerung (33) beteiligt²⁷⁻²⁹). Ihr könnten sich Cyclisierung (34), Decarboxylierung (35) und Aromatisierung (36) anschließen, so daß schließlich Indolyl-glycerinphosphat (37), eine Vorstufe des

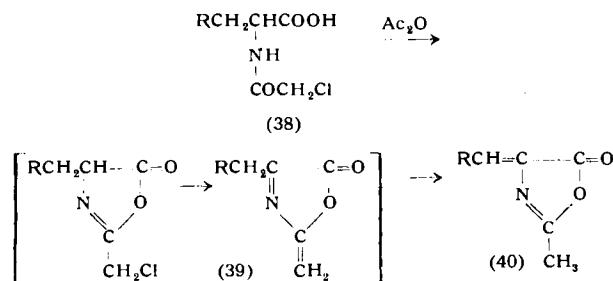


Tryptophans, entsteht. Im Ergebnis analog ist die nicht-enzymatische Bildung von N-Methylindol aus N-Methyl-anthrancäure und Glykolaldehyd³⁰).

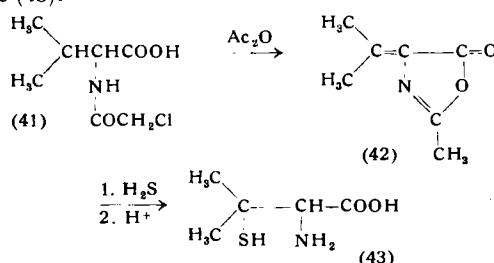
- ²³) H. D. Dakin u. H. W. Dudley, J. biol. Chemistry 15, 127 [1913]; 18, 30 [1914].
²⁴) B. D. Davis, Science [Washington] 118, 251 [1953].
²⁵) C. Gitvarg in W. D. McElroy u. H. B. Glass: Amino Acid Metabolism. Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S. 812.
²⁶) I. Schwinck u. E. Adams, Biochim. biophysica Acta 36, 102 [1959].
²⁷) C. Yanofsky, J. biol. Chemistry 223, 171 [1956].
²⁸) O. H. Smith u. C. Yanofsky, J. biol. Chemistry 235, 2051 [1960].
²⁹) C. H. Day u. F. Gibson, Biochem. J. 72, 586 [1959].
³⁰) J. Harley-Mason, Chem. and Ind. 1955, 355.

C. Verschiebung von Doppelbindungen

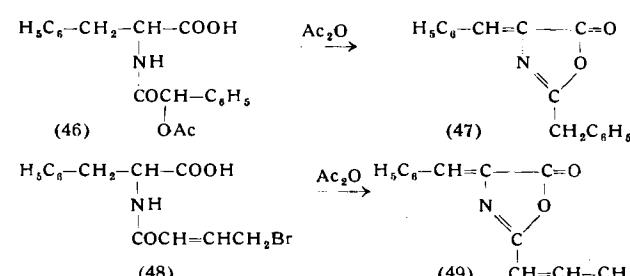
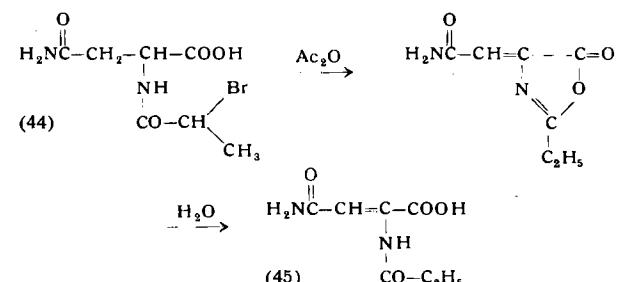
Behandelt man N-Chloracetyl-aminosäuren (38) mit Essigsäureanhydrid, so gehen sie, vermutlich durch Umlagerung eines intermedial auftretenden Diens (39), in ungesättigte Azlactone (40) über³¹). Hohe Ausbeuten an Azlacton erhält man aus N-Chloracetyl-phenylalanin und



-tyrosin. In Gegenwart von Natriumacetat³¹) oder Piperidin³²) verläuft die Reaktion glatt bei Raumtemperatur, was am Beispiel des N-(α -Brompropionyl)-alanins und des N-Chloracetyl-leucins gezeigt wurde³³). Das Azlacton (42) aus N-Chloracetyl-valin (41) bildete ein wertvolles Zwischenprodukt bei der in-vitro-Synthese³⁴) des Penicillamins (43).

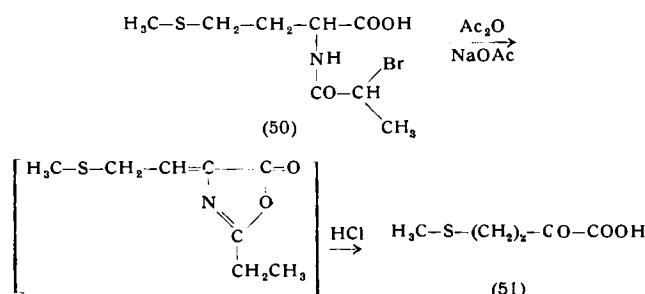


Propionylamino-fumaram- (oder -maleam-)säure (45) konnte durch Dehydrohalogenierung von N-(α -Brompropionyl)-asparagin (44) und hydrolytische Öffnung des Azlacton-Ringes dargestellt werden³⁵). Aus N-Dichloracetyl- und N-Trichloracetyl-phenylalanin bilden sich glatt die ungesättigten Azlactone, wobei jedesmal nur ein Halogen-

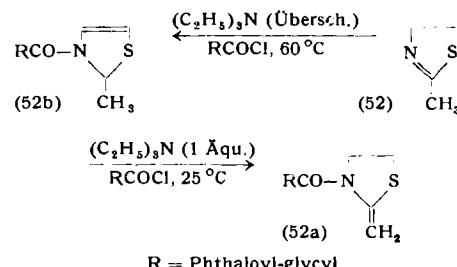


- ³¹) M. Bergmann u. F. Stern, Liebigs Ann. Chem. 448, 20 [1926].
³²) M. Bergmann, L. Zervas u. F. Le Brecht, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2315 [1931].
³³) D. G. Doherty, J. E. Tietzman u. M. Bergmann, J. biol. Chemistry 174, 617 [1943].
³⁴) H. M. Crooks jr. in H. T. Clarke: The Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press, Princeton 1949, S. 455.
³⁵) M. Bergmann, E. Kann u. A. Mickey, Liebigs Ann. Chem. 449, 135 [1926].

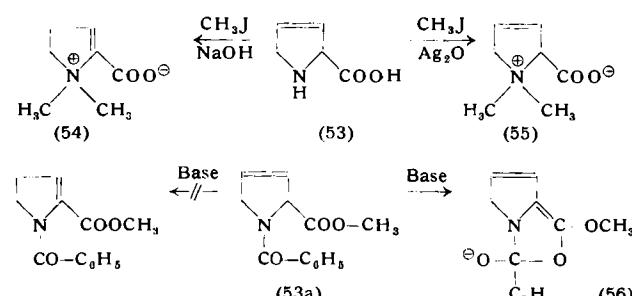
atom abgegeben wird³⁶). Die Eliminierungsreaktion ist nicht auf α -Halogenacyl-aminosäuren beschränkt, denn aus (46) entsteht (47) und die vinylogen Verbindung (48) wird in (49) umgewandelt³⁶). Die saure Hydrolyse der Azlactone führt zu α -Ketosäuren, eine Reaktion, die zur Synthese von (51) aus N-(α -Brompropionyl)-methionin (50) verwendet wurde³⁷).



Eine Wanderung der Doppelbindung beobachtet man auch bei der Acylierung des 2-Methyl- Δ^1 -thiazolins (52). Die Reaktionsbedingungen bestimmen die Natur des Produktes³⁸): mit Phthaloylglycyl-chlorid und einem Äquivalent Base entsteht bei 25 °C das exocyclische Olefin (52a). Dagegen bildet sich bei 60 °C und mit überschüssiger Base das endocyclische Isomer (52b).



Die Alkylierung von 3,4-Dehydro-prolin (53) führt in alkalischer Milie unter Verschiebung der Doppelbindung zum Dehydrostachydrin (54), während in Abwesenheit von Base die Doppelbindung in ihrer Stellung bleibt und das isomere Betain (55) entsteht. Überraschenderweise bewirkt eine Base beim N-Benzoylmethylester (53a) keine Verlagerung der Doppelbindung; vielleicht stabilisiert sich das Anion als (56)³⁹).



Ungesättigte Diketopiperazine zeigen mehrere interessante Umwandlungen: Behandelt man Phenylalanin-serin-diketopiperazin-O-acetat (57) mit kaltem Alkali, so entsteht unter Eliminierung von Essigsäure das Olefin (58), das durch heißes Alkali zu (59) isomerisiert wird⁴⁰). Mit Natriumacetat reagiert (57) zu (60) und dieses mit stärkerer Base wiederum zu (59). Dabei könnte eine heteroaromatische Struktur wie (61) als Zwischenstufe auftreten.

Die Abwanderung einer Doppelbindung aus der Konjugation mit einem aromatischen Ring ist bei der Einwirkung von Alkali auf (62) beobachtet worden. Es entsteht das Isomer (63). Während man bei der sauren Hydrolyse von (62) nur Phenyl-brenz-

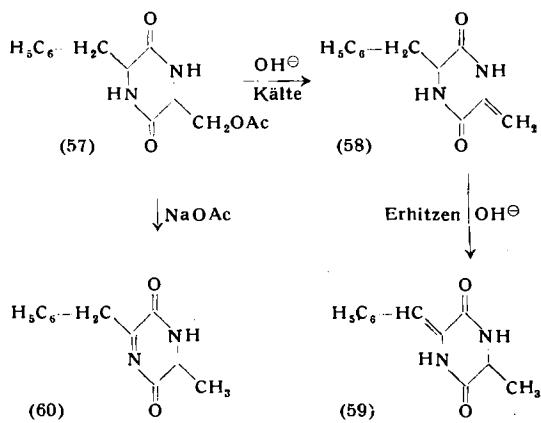
³⁶) J. C. Sheehan u. W. E. Duggins, J. Amer. chem. Soc. 72, 2475 [1950].

³⁷) W. M. Cahill u. G. G. Rudolph, J. biol. Chemistry 145, 201 [1942].

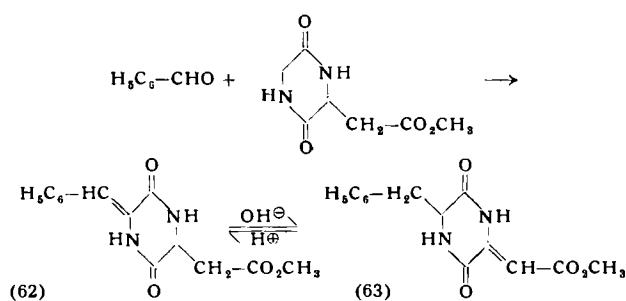
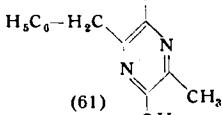
³⁸) J. C. Sheehan, K. W. Beck, K. R. Henery-Logan u. J. J. Ryan, J. Amer. chem. Soc. 78, 4478 [1956].

³⁹) J. E. Francis u. B. Witkop, unveröffentl.

⁴⁰) M. Bergmann u. A. Mickey, Liebigs Ann. Chem. 458, 40 [1927].

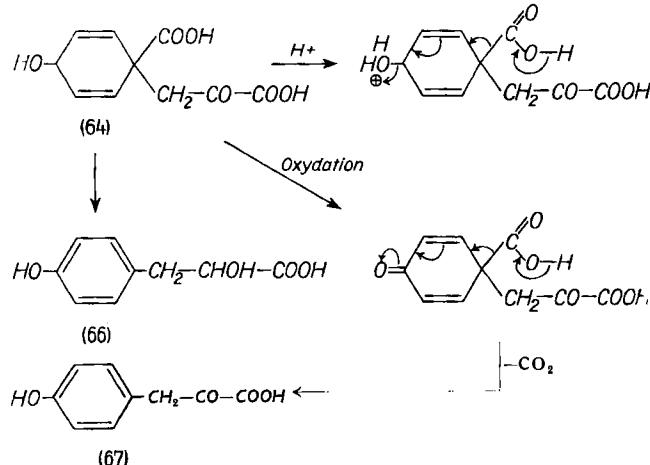
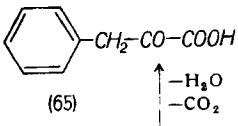


traubensäure und Asparaginsäure erhält, liefert die saure Hydrolyse von (63) daneben noch Phenylalanin und Brenztraubensäure (durch Decarboxylierung von Oxalessigsäure)⁴¹. Offenbar bildet sich im sauren Medium (62) zum Teil zurück.



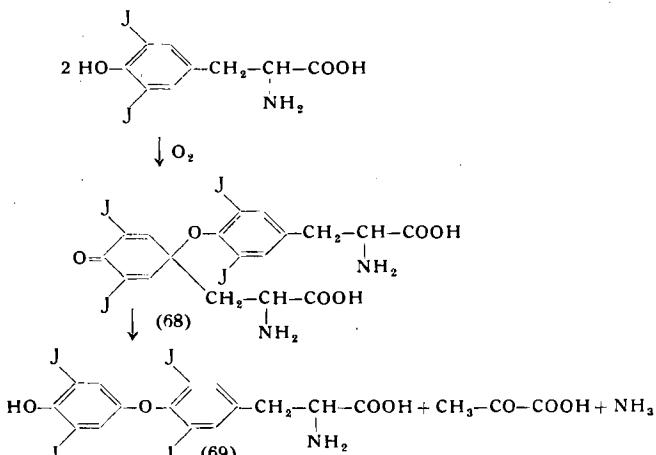
Prephensäure (64) wird enzymatisch zur Phenylbrenztraubensäure (65), der Vorstufe des Phenylalanins, aromatisiert^{42, 43}. Die gleiche Reaktion findet nicht-enzymatisch in saurer Lösung statt⁴². Es wurde bereits erwähnt, daß Prephensäure auch Vorstufe des Tyrosins ist, indem sie sich zur p-Hydroxyphenyl-milchsäure (66) umlagert²⁵ oder oxydativ zur p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure (67) aromatisiert wird²⁶.

Bei all diesen Reaktionen ist die Bildung des aromatischen Systems von der Eliminierung der Carboxylgruppe begleitet.

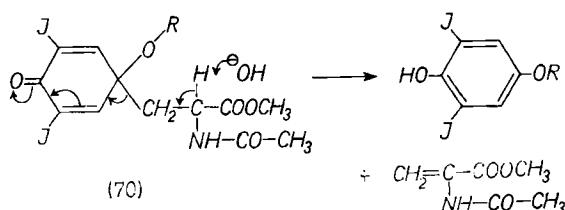


Dagegen aromatisiert sich im Verlauf der Biosynthese des Thyroxins (69) das Dienon (68) unter Eliminierung der

Alkyl-Seitenkette⁴⁴). (68) entsteht durch radikalische Dimerisierung von Dijodtyrosin in Gegenwart von Sauerstoff.

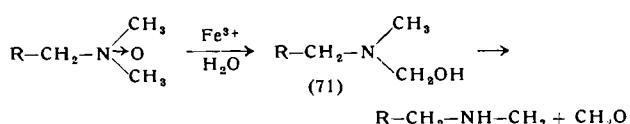


In nicht-enzymatischen Versuchen sind die Ausbeuten an Thyroxin oder seinen Derivaten höher, wenn man von N-Acyl-Verbindungen oder Estern des Dijodtyrosins ausgeht⁴⁵). Die Dienon-Phenol-Umlagerung scheint also umso leichter einzutreten, je saurer das α -H-Atom der Seitenkette ist (70).

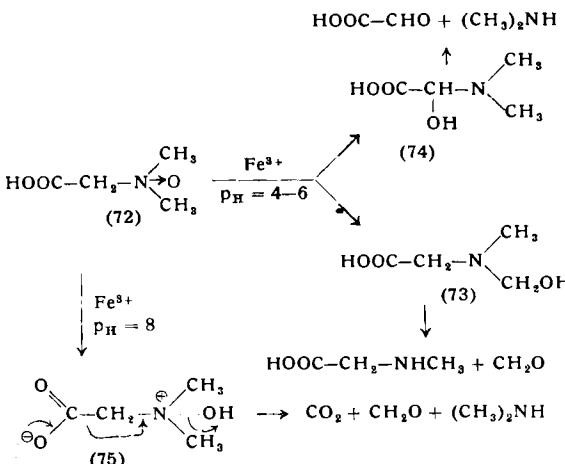


D. Sauerstoff-Verschiebungen

In Gegenwart von Eisen(III)-Ionen lagern sich tertiäre Aminoxyde zu sekundären Aminen (71) und Aldehyden



um⁴⁶). Die Umlagerung des Oxyds von N,N-Dimethylglycin (72) kann in zwei Richtungen verlaufen (73 oder 74). In alkalischer Medium wird das Aminoxyd (72) decarboxy-



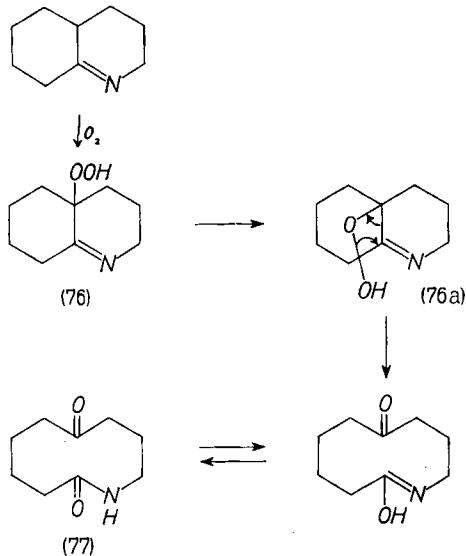
⁴⁴ R. Pitt-Rivers u. A. J. James, Biochem. J. 70, 173 [1958].

⁴⁵ R. Pitt-Rivers, Physiol. Rev. 30, 194 [1950].

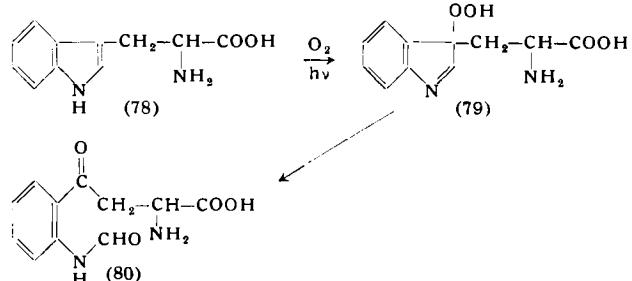
⁴⁶ C. C. Sweeney u. E. C. Horning, J. Amer. chem. Soc. 79, 2620 [1957].

liert und hydrolysiert (75)⁴⁷). Aus N,N-Dimethyltyrosin-oxyd und N,N-Dimethyltryptophan-oxyd bilden sich bei $p_H = 5$ bis 7 in Gegenwart des Eisen(III)-Weinsäure-Komplexes N-Methyltyrosin bzw. N-Methyltryptophan⁴⁷). Möglicherweise handelt es sich dabei um radikalische Reaktionen. Gereinigte Monoaminoxydase baut im Gegensatz zur N-Demethylase aus Mikrosomen N,N-Dimethyltryptamin-oxyd anaerob zum Indolyl-acetaldehyd ab^{47a}.

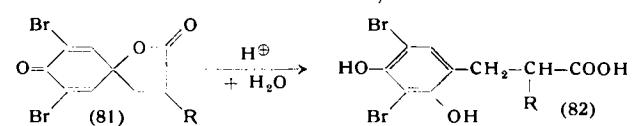
Bei der säure-katalysierten Umwandlung des Octahydrochino lin-Derivates (76) zum zehngliedrigen Ketolactam (77) wandert Sauerstoff aus einer Hydroperoxy-Gruppe an das C-Atom eines Imins, vermutlich in einem Vierzentren-Prozeß (76a)⁴⁸. Ähnlich



könnte die mit UV-Licht katalysierte Oxydation des Tryptophans (78) zum Formylkynurenin (80) verlaufen⁴⁹. Als Zwischenprodukt wäre dann 3-Hydroperoxy-indolenin (79) anzunehmen.



Die Bildung des Resorcin - Derivates (82) ($R = H^{50}$, $R = NH-CO-C_6H_5^{51}$) aus dem Spirodienon-lacton (81) zeigt eine Dienon-Phenol-Umlagerung mit Sauerstoff-Wanderung, doch kann hier von einer Umlagerung des Sauerstoffs eigentlich nur noch in formalem Sinn die Rede sein⁵⁰.



E. Vierzentren-Prozesse

In den letzten Jahren sind N,N'-Dialkyl-carbodiimide (83) in großem Umfang zur Peptidsynthese verwendet worden⁵²). Das Carbodiimid reagiert mit einer Carbonsäure zu einem O-Acyl-isoharnstoff (84). Dieser acyliert ein Amin,

⁴⁷⁾ M. S. Fish, C. C. Sweeley, N. M. Johnson, E. P. Lawrence u. E. C. Horning, Biochim. biophysica Acta 21, 196 [1956].

^{47a)} H. Weissbach, T. Smith u. S. Udenfriend, Science [Washington], im Druck.

⁴⁸⁾ L. A. Cohen u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 77, 6595 [1955].

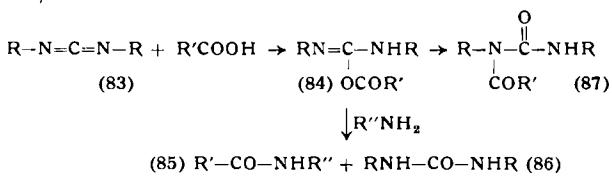
⁴⁹⁾ A. A. Hakim u. K. A. Thiele, Biochem. biophys. Res. Commun. 2, 242 [1960]; vgl. A. Ek, H. M. Kissman, J. B. Patrick u. B. Witkop, Experientia 8, 38 [1952].

⁵⁰⁾ G. L. Schmir, L. A. Cohen u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 81, 2228 [1959].

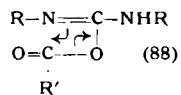
⁵¹⁾ L. A. Cohen, unveröffentl.

⁵²⁾ H. G. Khorana, Chem. Reviews 53, 145 [1953].

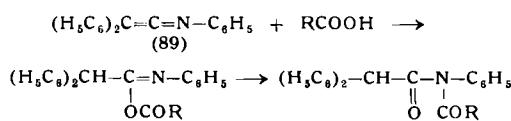
so daß neben unlöslichem Dialkylharnstoff (86) das Peptid (85) entsteht. In polaren Lösungsmitteln oder beim Erhitzen kann sich der Acyl-isoharnstoff (84) zum N-Acylharnstoff (87) umlagern, der nicht mehr mit der Aminokomponente reagiert und in mehreren nach dieser Methode synthetisierten Peptiden als Verunreinigung gefunden wurde⁵³).



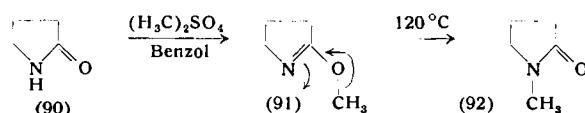
Die Umlagerung (84 \rightarrow 87) kann als 1,2-Verschiebung oder Vierzentren-Prozeß (88) formuliert werden.



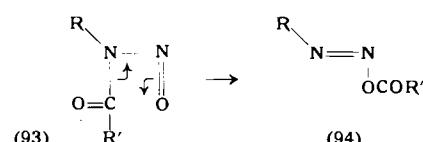
Ketimine (89) reagieren mit Carbonsäuren⁵⁴ zu Imidol-estern, die sich ähnlich zu Diacylimiden umlagern können.



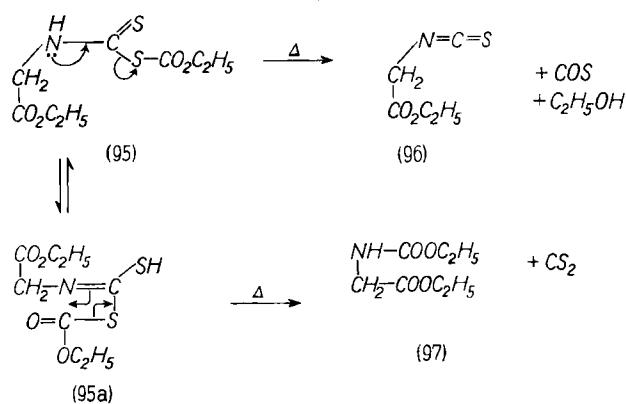
Auch die Umlagerung von Iminoäthern zu N-Alkylamiden läßt sich als Vierzentren-Reaktion auffassen. Neuerdings hat man Butyrolactam (90) und einige höhere Homologe mit Dimethylsulfat in Benzol in ihre O-Methyläther übergeführt⁵⁵). Wird (91) einige Stunden auf 120 °C erhitzt, so lagert es sich zum N-Alkyl-Derivat (92) um.



Die interessante Umwandlung eines Nitrosoamids in einen Diazoester ist ebenfalls ein Vierzentren-Prozeß: aus (93) entsteht beim Erhitzen in inerten Lösungsmitteln der Diazoester (94)⁵⁶),



der sich unter Stickstoffentwicklung zersetzt. Zwei Zersetzungreaktionen beobachtet man bei der Pyrolyse des Dithiocarbamates (95)⁵⁷): die direkte Eliminierung führt zum Isothiocyanat (96), während sich nach Umlagerung des Ausgangsmaterials zur tautemeren Form (95a) das Urethan (97) bildet.



⁵³⁾ H. G. Khorana, Chem. and Ind. 1955, 1087.

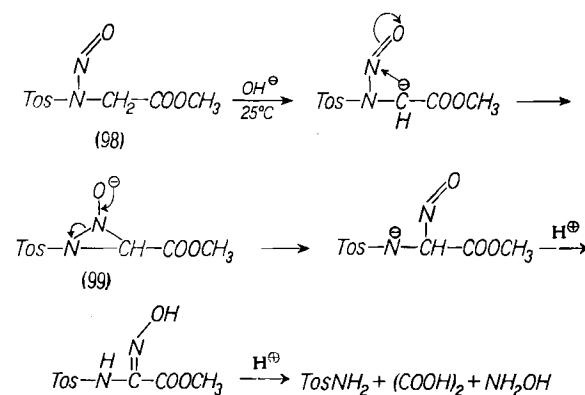
⁵⁴⁾ C. L. Stevens u. M. E. Munk, J. Amer. chem. Soc. 80, 4065 [1958].

⁵⁵⁾ S. Peterson u. E. Tietze, Chem. Ber. 90, 909 [1957].

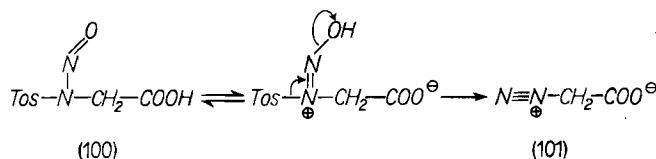
⁵⁶⁾ R. Huisgen u. H. Reimlinger, Liebigs Ann. Chem. 599, 161 [1956].

⁵⁷⁾ T. B. Johnson u. A. G. Renfrew, J. Amer. chem. Soc. 47, 240 [1925].

Ungewöhnlich verläuft die Reaktion von N-Nitroso-N-tosyl-glycinmethylester (98) mit Alkali⁵⁸). Man nimmt eine intramolekulare Umlagerung an, denn die Reaktion ist erster Ordnung und in Gegenwart von Methyl-äthyl-keton entsteht kein Ketoxim. Als Zwischenstufe ist der dreigliedrige Ring (99) vorgeschlagen worden. Dagegen reagiert die



freie Carbonsäure (100) mit Alkali zur Diazoessigsäure (101), denn die Bildung eines Carbanions ist hier wesentlich schwie-

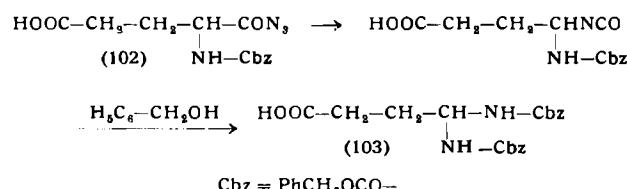


riger. Der Methylester des N-Tosyl- β -alanins bildet gleichfalls eine Diazoverbindung, ohne daß eine Umlagerung einträtte.

III. Umlagerungen, an denen Stickstoff beteiligt ist

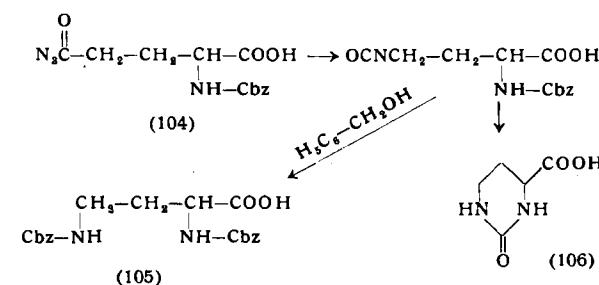
A. Curtius-Umlagerung

Im Verlauf seiner frühen Untersuchungen über die Anwendungsbreite der Azid-Umlagerung stellte Curtius mehrere α -Aminosäuren aus Alkylmalonsäure-monohydraziden dar. Das Verfahren wurde später weiter ausgebaut⁵⁹). Im



$Cbz = PhCH_2OCO-$

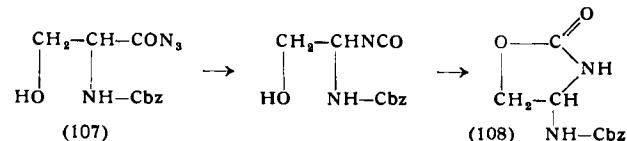
allgemeinen ist die Synthese nach Curtius anderen Methoden zur Darstellung racemischer Aminosäuren nicht überlegen. Läßt man die Umlagerung von Carbobenzoxy-L-glutaminsäure- α -azid (102) in Gegenwart von Benzylalkohol ablaufen, so entsteht das interessante Bernstein-semi-



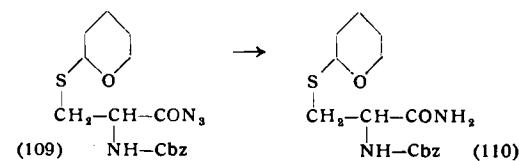
⁵⁸ W. Kirmse u. L. Horner, Chem. Ber. 89, 1674 [1956].
⁵⁹ P. A. S. Smith in R. Adams: Organic Reactions. Wiley, New York 1946, Bd. III, S. 337.

aldehyd-Derivat (103)⁶⁰). Ähnlich führt die Umlagerung des γ -Azids (104) zur Diaminobuttersäure, deren beide Aminogruppen blockiert sind (105). In Abwesenheit von Benzylalkohol erhält man aus (104) das cyclische Harnstoff-Derivat (106), das zur α , γ -Diaminobuttersäure hydrolysiert werden kann⁶¹). In jedem Fall bleibt die Konfiguration am asymmetrischen C-Atom der Glutaminsäure erhalten.

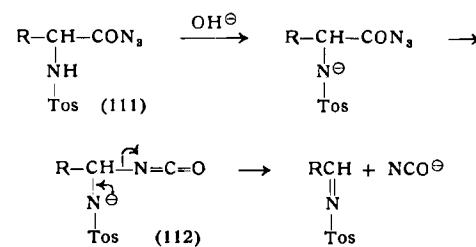
Verwendet man N-Carbobenzoxy-aminosäure-azide zur Peptid-Synthese, so treten praktisch keine Umlagerungsprodukte auf, denn der nucleophile Angriff eines Amins auf das Carbonyl-C-Atom verläuft schneller als die Umlagerung des Azids. Wird die nucleophile Substitution aber durch voluminöse Gruppen behindert, so kann die Curtius-Umlagerung eintreten und man erhält durch Reaktion mit der Aminokomponente ein Harnstoff-Derivat. Dies ist z. B. bei der Umsetzung von Carbobenzoxy-S-benzylcystein-azid mit Glycinester der Fall⁶²). N-Benzoylvalin-azid reagiert mit Valinester zu einem Harnstoff-Derivat, und andere N-Benzoyl-aminosäure-azide verhalten sich ähnlich⁶³). In diesen Fällen dürfte die Benzamidgruppe in der Imidol-Form die Umlagerung beschleunigen. Carbobenzoxy-L-serin-azid (107) lagert sich beim Versuch, es zur Peptidsynthese zu verwenden, um, und es entsteht das Oxazolidon (108)^{64, 65}.



Die Umlagerung läßt sich vermeiden, indem man die Peptid-synthese mit Serinazid bei 0 °C ausführt. Das Cystein-Derivat (109) liefert gleichfalls kein Peptid, aber hier lagerte sich das Azid nicht um, sondern wurde zum Amid (110) reduziert, möglicherweise durch verunreinigende Stickstoffoxyde⁶⁶).



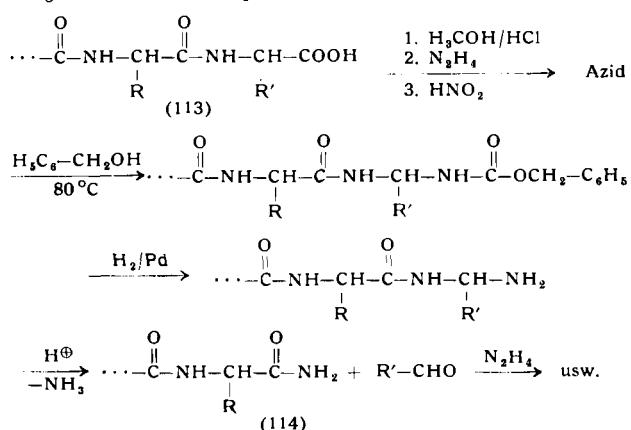
N-Tosyl- α -aminosäure-azide (111) reagieren in alkalischen Medium unter Umlagerung und Eliminierung zu N-Tosyliminen (112) und sind daher unter diesen Bedingungen zur Peptidsynthese unbrauchbar⁶⁷).



Bergmann und Zervas⁶⁸) haben versucht, mit Hilfe der Curtius-Umlagerung Peptidketten schrittweise abzubauen (113). Zwar mag eine endständige Amidgruppe (114) stets bevorzugt zum

⁶⁰ W. J. LeQuesne u. G. T. Young, J. chem. Soc. [London] 1950, 1959.
⁶¹ H. Kawasaki, J. chem. Soc. Japan 81, 280 [1960].
⁶² K. C. Hooper, H. N. Rydon, J. A. Schofield u. G. S. Heaton, J. chem. Soc. [London] 1956, 3148.
⁶³ J. W. Hinman, E. L. Caron u. H. N. Christensen, J. Amer. chem. Soc. 72, 1620 [1950].
⁶⁴ J. S. Fruton, J. biol. Chemistry 146, 463 [1942].
⁶⁵ A. Stoll u. T. Petrzilka, Helv. chim. Acta 35, 594 [1952].
⁶⁶ G. F. Holland u. L. A. Cohen, J. Amer. chem. Soc. 80, 3765 [1958].
⁶⁷ A. F. Beecham, J. Amer. chem. Soc. 79, 3257 [1957].
⁶⁸ M. Bergmann u. L. Zervas, J. biol. Chemistry 113, 341 [1936].

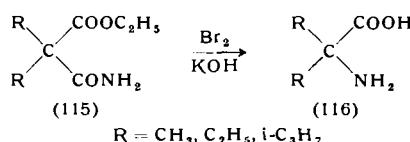
Hydrazid reagieren. Wirklich selektiv ist diese Reaktion aber nur bei kurzen Peptidketten, womit das Verfahren zur Bestimmung langerer Aminosäuresequenzen an Wert verliert.



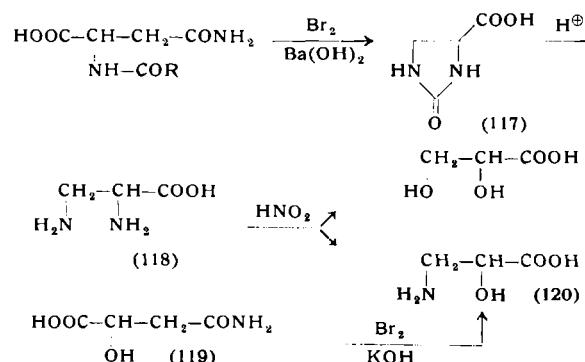
Die Frage, ob Proteine γ -verknüpfte Glutaminsäure-Reste enthalten, ist mit Hilfe der Curtius-Umlagerung untersucht worden. Native Poly-D-glutaminsäure aus *Bacillus anthracis* wurde verestert und in das Polyhydrazid übergeführt. Nach Bildung des Azids, Umlagerung durch Erhitzen und saurer Hydrolyse ließen sich 14% Bernsteinsemialdehyd und keine Diaminobuttersäure isolieren (vgl. 103 und 105), was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen auf das Überwiegen von γ -Peptidbindungen schließen lässt⁶⁹). Die gleiche Behandlung synthetischer Poly- α -glutaminsäure ergab 38% Diaminobuttersäure⁷⁰).

B. Hofmann-Umlagerung

Da Alkylmalonsäure-ester nur begrenzt zugänglich sind, besitzt der Hofmannsche Abbau zur Darstellung von α -Aminosäuren nur geringe Bedeutung⁷¹). Dialkylmalonester-amide (115) können dagegen zur Synthese von α -Alkyl- α -aminosäuren (116) verwendet werden⁷²). Da As-



paragin in der Natur reichlich vorkommt, ist der Hofmannsche Abbau von N-Alkyl-⁷³) oder N-Carboxy-asparagin⁷⁴) das beste Verfahren zur Herstellung von L-Diaminopropionsäure (118). Gewöhnlich wird das intermediär entstehende Imidazolidon (117) vor der sauren oder alkalischen



⁶⁹) J. Kovács u. V. Bruckner, J. chem. Soc. [London] 1952, 4255.
⁷⁰) J. Kovács, V. Bruckner u. K. Kovács, J. chem. Soc. [London] 1953, 145.

⁷¹) E. S. Wallis u. J. F. Lane in R. Adams: Organic Reactions. Wiley, New York 1946, Bd. III, S. 267.

⁷²) K. H. Lin u. L. Li, J. Chin. chem. Soc. 6, 88 [1938]; durch Chem. Abstr. 35, 5096 [1941].

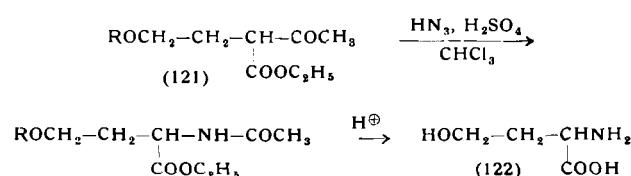
⁷³) P. Karrer u. A. Schlosser, Helv. chim. Acta 6, 411 [1923].
⁷⁴) F. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 529, 1 [1937].

Hydrolyse isoliert. Die Desaminierung von (118) mit salpetriger Säure ergibt ein Gemisch aus L-Glycerinsäure und L-Isoserin (120). Letzteres bildet sich auch beim Hofmannschen Abbau des L-Äpfelsäure-amids (119), so daß sich auf diesem Weg die Konfigurationen von Aminosäuren und Kohlenhydraten miteinander in Beziehung setzen lassen⁷⁵). Ähnlich führt der Hofmannsche Abbau von N-Acetylglutamin zu α , γ -Diaminobuttersäure⁷⁶).

Es wird allgemein angenommen, daß in Proteinen nur Glutaminreste mit γ -Carbonamidgruppen vorkommen. Man hat versucht, mit Hilfe des Hofmannschen Abbaus das Auftreten von α -Carbonamidgruppen nachzuweisen. Chymotrypsin wurde mit alkalischer Hypochlorit-Lösung behandelt und anschließend mit Säure hydrolysiert⁷⁷). Bernsteinsemialdehyd, der sich beim Vorhandensein von α -Carbonamidgruppen als Umlagerungsprodukt bilden sollte, trat nicht auf. Dagegen findet man ihn in Hydrolysaten von umgelagertem Gliadin und Insulin⁷⁸), was auf α -Carbonamidgruppen in diesen Proteinen schließen läßt. Um sicher zu sein, daß sich α -Carbonamidgruppen in alkalischer Medium nicht isomerisieren, wurden synthetisches Polyglutamin⁷⁹) und Polyisoglutamin (α -Amid)^{80,81}) untersucht. In beiden Fällen entstanden nach Hofmannschem Abbau nur die erwarteten Hydrolyseprodukte, Diaminobuttersäure bzw. Bernsteinsemialdehyd.

C. Schmidt-Umlagerung

Einige Alkylmalonsäuren und α -Alkyl- β -ketosäure-ester sind mit $\text{HN}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ in Chloroform zu α -Aminosäuren abgebaut worden⁸²). Neuerdings hat man ω -Aminosäuren nach diesem Verfahren aus Dicarbonsäure-halbestern darstellen können⁸³). Homoserin (122) läßt sich aus dem substituierten β -Ketosäure-ester (121) mit guter Ausbeute und ohne Isolierung eines Zwischenproduktes gewinnen⁸⁴.

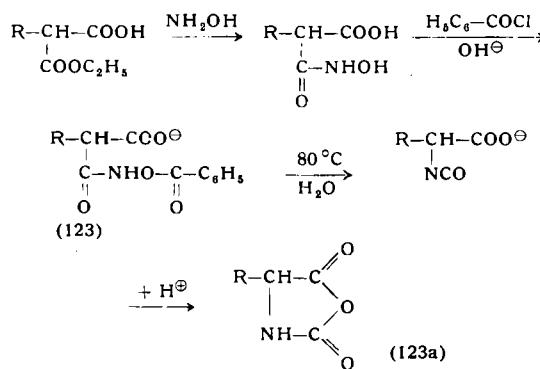


D. Lossen-Umlagerung

Die Lossen-Umlagerung der Monohydroxamate von Alkylmalonsäuren führt nicht – wie andere Stickstoff-Umlagerungen – zu Aminosäuren, sondern zu Leuchsschen Anhydriden⁸⁵) oder weiter zu Polyaminosäuren. Im allgemeinen erhitzt man das Benzoat einer Hydroxamsäure (123) in Wasser, Äthanol oder Benzol. Dabei bildet sich das Leuchssche Anhydrid (123a), das spontan polymerisiert. So wurden Polyphenylalanin⁸⁶) und Polytryptophan⁸⁷)

- ⁷⁵) K. Freudenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2027 [1914].
⁷⁶) P. Karrer, K. Escher u. R. Widmer, Helv. chim. Acta 9, 301 [1926].
⁷⁷) J. Kovács, I. Kandel, M. Kandel u. V. Bruckner, Experientia 11, 96 [1955].
⁷⁸) I. Kandel, M. Kandel, J. Kovács u. V. Bruckner, Naturwissenschaften 41, 281 [1954].
⁷⁹) V. Bruckner, J. Kovács u. K. Kovács, J. chem. Soc. [London] 1953, 1512.
⁸⁰) V. Bruckner, J. Kovács u. H. Nagy, J. chem. Soc. [London] 1953, 148.
⁸¹) V. Bruckner, M. Szchorke u. J. Kovács, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 309, 25 [1957].
⁸²) H. Wolff in R. Adams: Organic Reactions. Wiley, New York 1946, Bd. III, S. 307.
⁸³) S. Takagi u. K. Hayashi, Pharm. Bull. [Japan] 7, 96, 99, 183 [1959].
⁸⁴) S. Takagi u. K. Hayashi, Pharm. Bull. [Japan] 7, 187 [1959].
⁸⁵) C. D. Hurd u. C. M. Buess, J. Amer. chem. Soc. 73, 2409 [1951].
⁸⁶) C. D. Hurd u. L. Bauer, J. Amer. chem. Soc. 73, 4387 [1951].
⁸⁷) C. D. Hurd u. L. Bauer, J. org. Chemistry 18, 1440 [1953].

synthetisiert. Geht man nicht vom Benzoat, sondern vom Benzolsulfonat aus, so gelingt die Umlagerung bereits bei sehr viel niedrigerer Temperatur^{88).}

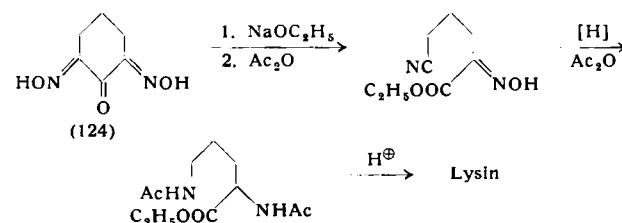


Es ist versucht worden, die Lossen-Umlagerung zum schrittweisen Abbau von Polypeptidketten zu verwenden^{89).} Die endständige Carboxylgruppe wurde über Ester und Hydroxamat in das O-Benzoyl-hydroxamat übergeführt und dieses in 0,1 N NaOH umgelagert. Durch saure Hydrolyse des quantitativ ausgefallenen, symmetrisch substituierten Harnstoff-Derivates gewinnt man die endständige Aminosäure in Form des um ein C-Atom ärmeren Aldehyds. Die nunmehr endständige Aminosäure besitzt eine Carbonamidgruppe. Wie der Curtiussche Abbau verliert auch die Lossen-Umlagerung an diesem Punkt ihren Wert, denn bei der Umsetzung des Amids mit Hydroxylamin wird die Peptidkette an mehreren Stellen gespalten.

Mit Hilfe der Lossen-Umlagerung lässt sich auch die Frage untersuchen, ob Peptide β -Aspartyl und γ -Glutamyl-Bindungen enthalten^{90).} Freie Carboxylgruppen werden verestert, die Ester über die Hydroxäsuren mit Fluor-dinitrobenzol zu 2,4-Dinitrophenylhydroxäsuren umgesetzt. Zur Umlagerung erhitzt man das modifizierte Protein 2 bis 10 min mit 0,01 bis 0,1 N NaOH auf 100 °C. Das freigesetzte 2,4-Dinitrophenol bestimmt man an Hand seiner Absorption bei 360 m μ . Nach der Hydrolyse des Proteins können auch die Umlagerungsprodukte (Diaminoäuren bzw. stickstofffreie Aldehyde) nachgewiesen werden. Da nur milde Bedingungen notwendig sind, um das Dinitrophenyl-hydroxamat zu bilden und um das Dinitrophenol freizusetzen, und da sich die Umlagerung spektroskopisch verfolgen lässt, besitzt der Lossensche Abbau einige Vorteile gegenüber den Verfahren von Curtius und Hoffmann. Doch gelang es bisher auf keinem dieser Wege, die Umlagerungsprodukte mit quantitativer Ausbeute zu isolieren.

E. Beckmann-Umlagerung

Die durch Schwefelsäure katalysierte Umlagerung der Oxime von Cyclopentanon⁹¹⁾, Cyclohexanon⁹²⁾ und Cycloheptanon^{93, 94)} ist besonders zur Darstellung der entsprechenden Lactame und ω -Aminosäuren wertvoll. Eine Beckmann-Umlagerung „zweiter Ordnung“ ist kürzlich zur Darstellung von Lysin aus 2,6-Dioximino-cyclohexanon (124)



⁸⁸⁾ L. Bauer, J. org. Chemistry 21, 1182 [1956].

⁸⁹⁾ T. Wieland u. H. Fritz, Chem. Ber. 86, 1186 [1953].

⁹⁰⁾ P. M. Gallop, S. Seifter, M. Lukin u. E. Meilman, J. biol. Chemistry 235, 2619 [1960].

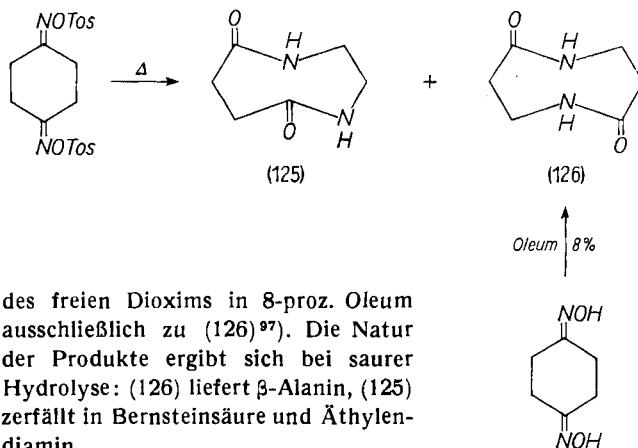
⁹¹⁾ S. W. Fox, M. S. Dunn u. M. P. Stoddard, J. org. Chemistry 6, 410 [1941].

⁹²⁾ J. C. Eck u. C. S. Marvel in A. H. Blatt: Organic Syntheses, Wiley, New York 1943, Coll. Vol. II, S. 76.

⁹³⁾ F. F. Blicke u. N. J. Doorenbus, J. Amer. chem. Soc. 76, 2317 [1954].

angewendet worden⁹⁵⁾. Die Gesamtausbeute betrug 60 %. Das Ausgangsmaterial (124) erhält man glatt aus Cyclohexanon und Methylnitrit.

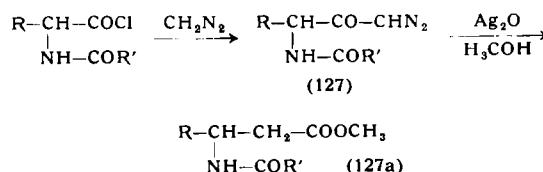
Besonderes Interesse verdient die Beckmann-Umlagerung cyclischer Diketone als Verfahren zur Synthese mittelgroßer Ringe. Erhitzt man das Ditosylat des 1,4-Cyclohexandion-dioxims in Methanol, so entsteht ein Gemisch der isomeren Lactame (125) und (126)⁹⁶⁾. Dagegen führt die Umlagerung



des freien Dioxims in 8-proz. Oleum ausschließlich zu (126)⁹⁷⁾. Die Natur der Produkte ergibt sich bei saurer Hydrolyse: (126) liefert β -Alanin, (125) zerfällt in Bernsteinsäure und Äthylen-diamin.

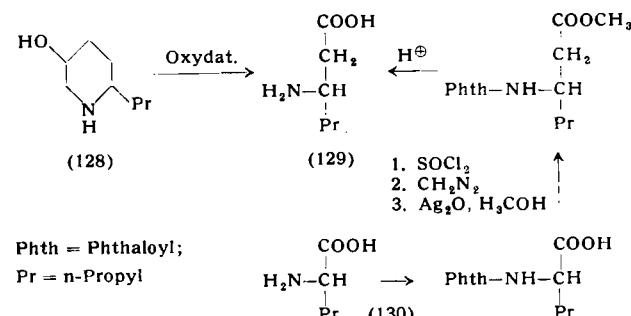
F. Wolffsche Umlagerung

Mehrere N-Acyl- α -aminosäuren sind über ihre Chloride in die Diazoketone (127) übergeführt worden, aus denen man durch Wolffsche Umlagerung mit Silberoxyd in Methanol⁹⁸⁾ die um ein C-Atom reichereren Aminosäuren (127a)



erhält. Mit optisch aktiven Aminosäuren als Ausgangsmaterial ließen sich so einige schwierig zugängliche β -Aminosäuren bekannter Konfiguration herstellen, die zum Vergleich mit Alkaloid-Abbauprodukten gebraucht wurden.

Beispielsweise entsteht beim oxydativen Abbau des Pseudoconhydrins (128) β -Aminocapronsäure (129). Die L-Form dieser Verbindung wurde aus L-Norvalin (130) durch Wolffsche Umlagerung synthetisiert. Sie war mit dem Abbauprodukt des Pseudoconhydrins identisch⁹⁹⁾. Mit Homologen des Diazomethans kommt



⁹⁴⁾ A. Novotný, Chem. Listy 52, 718 [1958]; Chem. Abstr. 52, 13623 [1958].

⁹⁵⁾ A. F. Ferris, F. E. Gould, G. S. Johnson, H. K. Latourette u. H. Stange, Chem. and Ind. 1959, 996.

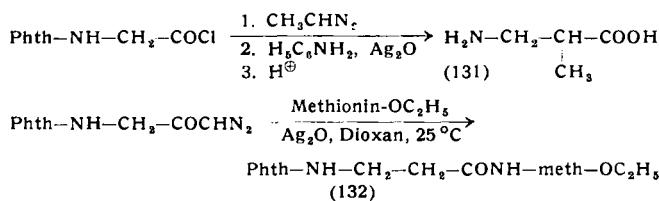
⁹⁶⁾ I. L. Krunyants u. B. P. Fabrichnyj, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 68, 701 [1949]; durch Chem. Abstr. 44, 1918 [1950].

⁹⁷⁾ M. Rothe, Acta chim. Acad. Sci. hung. 18, 449 [1959].

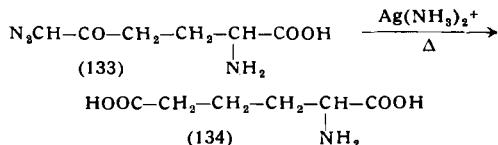
⁹⁸⁾ K. Balenović in G. E. W. Wolstenholme u. C. M. O'Connor: Amino Acids and Peptides with Antimetabolic Activity. Little, Brown, Boston 1958, S. 5.

⁹⁹⁾ K. Balenović u. N. Štimac, Croat. chem. Acta 29, 153 [1957].

man zu verzweigten β -Aminosäuren (131)¹⁰⁰). Läßt man die *Wolfsche Umlagerung* in Gegenwart eines Amins statt eines Alkohols ablaufen, so bildet sich gleichzeitig mit der Kettenverlängerung eine Peptidbindung (132)¹⁰¹.



6-Diazo-5-oxo-L-norleucin (133), ein Stoffwechselprodukt eines Schimmelpilzes, wurde im Verlauf der Strukturaufklärung¹⁰²⁾ in α -Aminoadipinsäure (134) über-

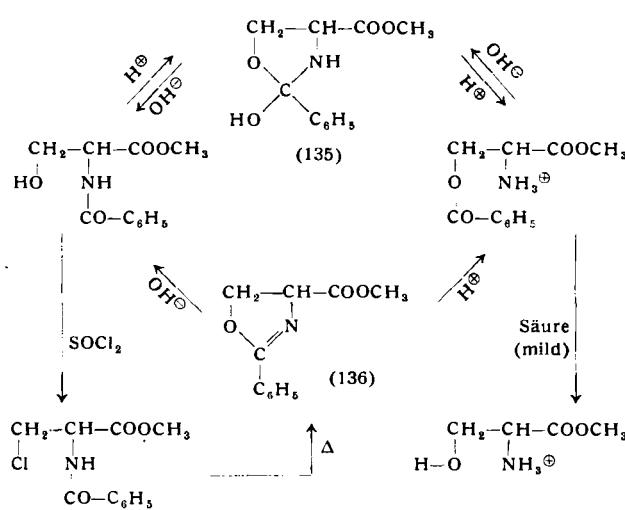


geführt. Das Norleucin-Derivat (133) und Azaserin sind die beiden ersten aliphatischen Diazoverbindungen, die man in der Natur gefunden hat.

IV. Umlagerungen, an denen Amid-Bindungen beteiligt sind

A. Acyl-Wanderungen (N–O)

Das erstmals 1923 von *Bergmann*¹⁰³⁾ ausführlich untersuchte Phänomen der Acyl-Wanderung hat in den letzten Jahren erneut Aufmerksamkeit gefunden¹⁰⁴⁻¹⁰⁹⁾. Im 2-Aminoäthanol und in ähnlichen Verbindungen, wie Serin und Threonin, kann eine Acylgruppe am Stickstoff- oder am Sauerstoffatom stehen. Die reversible Verschiebung eines Acylrestes zwischen beiden Positionen verläuft über ein Hydroxy-oxazolidin (135) als Zwischenstufe. Die Lage



- 100) *K. Balenović, I. Jambrešić u. J. Ranogajec, Croat. chem. Acta 29, 87 [1957].*

101) *D. Fles u. A. Markovac-Prpić, Croat. chem. Acta 29, 79 [1957].*

102) *H. W. Dion, S. A. Fusari, Z. L. Jakubowski, J. G. Zora u. Q. R. Bartz, J. Amer. chem. Soc. 78, 3075 [1956].*

103) *M. Bergmann, E. Brand u. F. Weinmann, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 131, 1 [1923].*

104) *M. Bergmann u. A. Mickeley, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 140, 128 [1924].*

105) *M. Bergmann, A. Mickeley, F. Weinmann u. E. Kann, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 143, 108 [1925].*

106) *E. M. Fry, J. org. Chemistry 14, 887 [1949].*

107) *K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica u. M. Tishler, J. Amer. chem. Soc. 71, 1101 [1949].*

108) *J. Attenburrow, D. F. Elliott u. G. F. Penny, J. chem. Soc. [London] 1948, 310.*

109) *D. F. Elliott, J. chem. Soc. [London] 1949, 589; 1950, 62.*

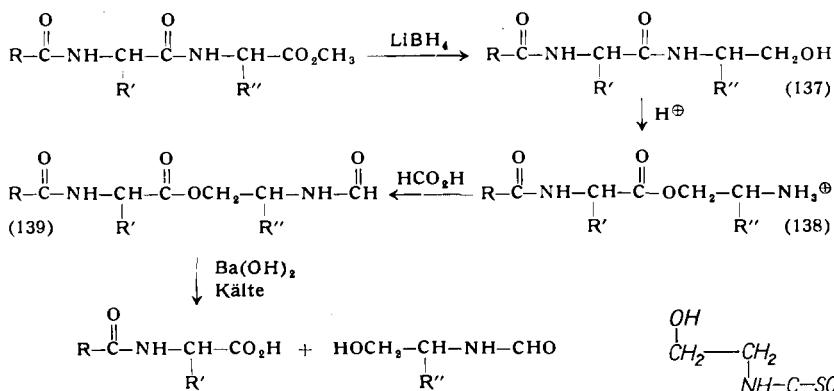
des Gleichgewichtes hängt vom p_H -Wert ab. Ähnlich ist die Richtung, in der sich ein Oxazolin-Ring (136) öffnet, p_H -abhängig.

Natürlich sollten sich Serin- und Threonin-Reste innerhalb einer Polypeptidkette ebenso verhalten. In der Tat konnten *Desnuelles* und *Casals*¹¹⁰) zeigen, daß bei milder saurer Hydrolyse eines Peptids die Aminogruppen des Serins und Threonins mit als erste freigesetzt werden. Später ergab sich, daß man eine Acyl-Wanderung mit kalter, konzentrierter H_2SO_4 und anschließender saurer Hydrolyse bei niedriger Temperatur erreichen kann¹¹¹). Durch Acetylierung oder Formylierung bei $p_H = 5$ lassen sich die freigesetzten Aminogruppen blockieren, wonach die Acyl-Wanderung nicht mehr reversibel ist. Die Esterbindungen können dann mit kaltem, verdünntem Alkali verseift werden¹¹²). Bei Versuchen, dieses Verfahren auf Proteine anzuwenden, ergaben sich allerdings einige Komplikationen: Die Acyl-Wanderung bleibt unvollständig, sie tritt beim Serin leichter ein als beim Threonin und wird in beiden Fällen durch sterische Faktoren beeinflußt¹¹³). Außerdem ist sie von unspezifischer Hydrolyse, der Bildung von Schwefelsäure-estern¹¹⁴) und der Vernetzung an Tryptophan-Resten^{115, 116}) begleitet. Die Behandlung mit wasserfreier Ameisensäure soll in mehreren Proteinen eine Acyl-Verschiebung hervorrufen, denn der Gehalt an freien Aminogruppen steigt, und das Produkt wandert bei der Elektrophorese stärker zur Kathode^{117, 118}). Von anderer Seite wurde jedoch gezeigt, daß wasserfreie Ameisensäure nur Hydroxylgruppen formyliert und keine Acyl-Verschiebung bewirkt¹¹⁹⁻¹²¹). Kürzlich fand *W. Schneider*, daß bei der Behandlung mit wasserfreier Flüssigkeitsäure Acyl-Wanderung eintritt, offenbar ohne daß die Proteinstruktur in anderer Weise verändert wird¹²²).

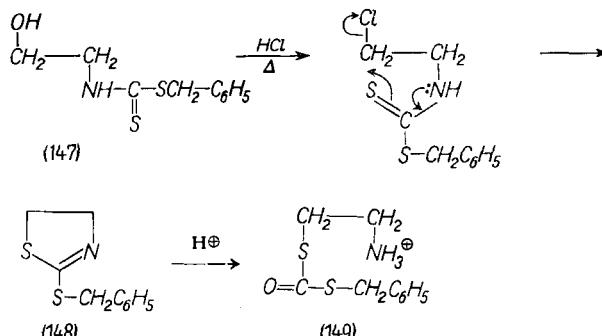
Die Acyl-Wanderung ist verwendet worden, um eine Peptidkette vom Carboxylenende her schrittweise abzubauen¹¹³). Nach der Veresterung der endständigen Carboxylgruppe und der Reduktion mit LiBH₄ wurde der N-Acyl-β-amino-alkohol (137) mit HCl in Nitromethan zum Ester (138) umgelagert. Nach der Formylierung der freigesetzten Aminogruppe (139) ließ sich die Esterbindung durch milde alkalische Hydrolyse spalten. Ersetzt man die Verseifung durch eine reduktive Esterspaltung, so entsteht zugleich aus der vorletzten Aminosäure der umlagerungsbereite Alkohol¹²³). Durch Wiederholung der drei Schritte (Umlagerung, Formylierung, Reduktion) lässt sich das Peptid schrittweise abbauen. Allerdings treten Komplikationen auf (z. B. niedrige Ausbeuten, unspezifische Reduktionen), die eine Anwendung des Verfahrens auf komplizierte Peptide unmöglich machen.

Die Geschwindigkeit der Umlagerung hängt u. a. von der Geometrie des wandernden Restes ab und von induktiven Effekten, die in ihm auftreten¹²⁴). In der Diacetamido-Verbindung (140) gibt es

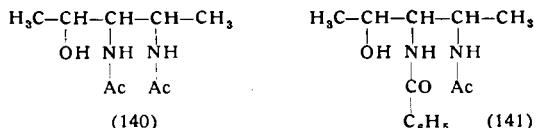
- ¹¹⁰) *P. Desnuelles u. A. Casals*, *Biochim. biophysica Acta* **2**, 64 [1948].
¹¹¹) *P. Desnuelle u. G. Bonjour*, *Biochim. biophysica Acta* **7**, 451 [1951].
¹¹²) *D. F. Elliott*, *Biochem. J.* **50**, 542 [1952].
¹¹³) *D. F. Elliott* in *G. E. W. Wolstenholme u. M. P. Cameron*: *The Chemical Structure of Proteins*. Little, Brown, Boston 1953, S. 129.
¹¹⁴) *H. C. Reitz, R. E. Ferrel, H. Fraenkel-Conrat u. H. S. Olcott*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1024 [1946].
¹¹⁵) *L. Wieseblatt, L. Wilson u. W. B. McConnell*, *Canad. J. Chem.* **33**, 1295 [1955].
¹¹⁶) *L. K. Ramachandran u. W. B. McConnell*, *Canad. J. Chem.* **33**, 1638 [1955].
¹¹⁷) *L. Josefson u. P. Edman*, *Biochim. biophysica Acta* **25**, 614 [1957].
¹¹⁸) *L. Josefson*, *Ark. Kem.* **12**, 183 [1958].
¹¹⁹) *K. Narita*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1751 [1959].
¹²⁰) *H. Kienhuis, G. Blasie u. J. Matze*, *Nature [London]* **184**, 2015 [1959].
¹²¹) *L. B. Smillie u. H. Neurath*, *J. biol. Chemistry* **234**, 355 [1959].
¹²²) *W. Schneider, Feder*, *Proc. Roy. Soc.* **19**, 334 [1960].
¹²³) *J. L. Bailey*, *Biochem. J.* **60**, 173 [1953].
¹²⁴) *C. A. Grob u. C. Wagner*, *Helv. chim. Acta* **38**, 1699 [1955].



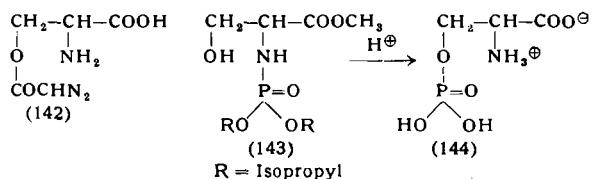
zum S wandert¹²⁹). Versuche zur Isolierung des Produktes sind nicht beschrieben worden. Heiße äthanolische Salzsäure cyclisiert (147) zum Thiazolin (148), dessen Ring sich zum stabilen Dithiocarbonat (149) öffnet¹³⁰). In diesem Fall gelingt es, das Produkt zu isolieren, vermutlich weil das Dithiocarbonat stabiler ist als ein Thioester.



nur eine 1,2-Wanderung. Dagegen wandert in (141) bevorzugt der Acetylrest zur OH-Gruppe, obwohl dies eine 1,3-Verschiebung ist.



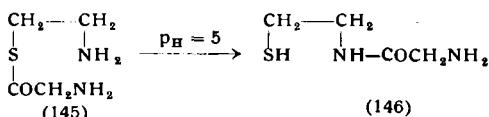
Ein anderes Beispiel für strukturelle Einflüsse bietet das O-Diazoacetyl-serin (Azaserin, 142), in dem der Acylrest sehr viel langsamer zum Stickstoff wandert als im O-Acetyl- oder O-Glycetyl-serin¹²⁵). Daß die Acyl-Umlagerung nicht auf Carbonsäure-Derivate beschränkt ist, zeigt die säure-katalysierte Umwandlung



von N-(Diisopropyl-phosphoryl)-serin-methylester (143) in O-Phosphoryl-serin (144)¹²⁶). Die Acylgruppe wandert vermutlich vor der Hydrolyse der Isopropylester-Bindungen.

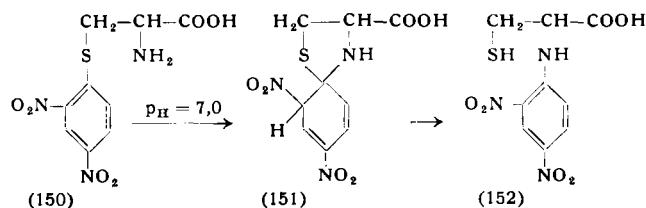
B. Acyl-Wanderungen (N—S)

In 2-Mercapto-äthylaminen wandert eine Acylgruppe bei ungefähr neutralem pH glatt vom Schwefel zum Stickstoff. So braucht S-Glycyl-cysteamin (145) bei $\text{pH} = 5$ und 15°C nur 2 Minuten, um sich quantitativ in die N-Glycyl-Verbindung



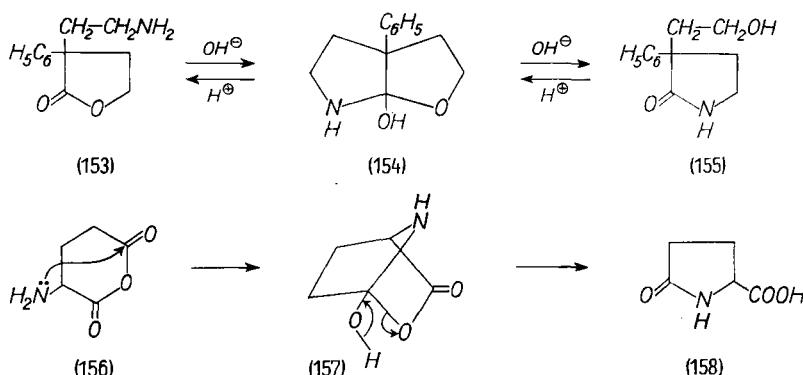
(146) umzulagern¹²⁷). Erhöht man systematisch die Zahl der Methylengruppen zwischen N und S, so erfordert die intramolekulare Acyl-Verschiebung immer höhere pH -Werte bis schließlich die bimolekulare Hydrolyse des Thioesters überwiegt¹²⁸). Wie bei der Wanderung vom O zum N ist auch bei der Wanderung vom S zum N ein fünfgliedriger Ring die günstigste Zwischenstufe. Die umgekehrte Acyl-Verschiebung vom N zum S ist schwieriger nachzuweisen als die Wanderung von N zum O. Spektrophotometrisch findet man, daß in stark saurem Medium die N-Acetylgruppe im N-Acetyl- β -mercapto-äthylamin

Eine mit der Acyl-Wanderung verwandte Umlagerung zeigt das S-Dinitrophenyl-cystein (150), aus dem bei $\text{pH} = 7$ N-Dinitrophenyl-cystein (152) entsteht¹²⁹). Als Zwischenstufe ist (151) anzunehmen, in der sich die NH_2 -Gruppe an eine aktivierte Doppelbindung des Benzolringes statt an die einer Carbonylfunktion anlagert hat¹³⁰).



C. Kovalente Anlagerung an die Carbonamid-Gruppe

Das bei der Acyl-Wanderung als Zwischenstufe auftretende Hydroxy-oxazolidin (135) entsteht durch kovalente Anlagerung an die $\text{C}=\text{O}$ -Doppelbindung einer Carbonamid- oder -ester-Gruppe. Intramolekulare Anlagerungen dieser Art sind auch zur Erklärung anderer Umlagerungen angenommen worden. In Gegenwart von Alkali geht das Aminolacton (153) in das Pyrrolidon-Derivat (155) über, das sich mit Säure glatt in (153) zurückverwandeln läßt^{133, 134}). Wahrscheinlich tritt dabei die bicyclische Zwischenstufe (154) auf. Ein bicyclisches Zwischenprodukt (157) ist auch für die Umlagerung von Glutaminsäure-anhydrid (156) in



¹²⁹ R. B. Martin, S. Lowey, E. L. Elson u. J. T. Edsall, J. Amer. chem. Soc. 81, 5089 [1959].

¹³⁰ J. C. Crawhall u. D. F. Elliott, J. chem. Soc. [London] 1952, 3094.

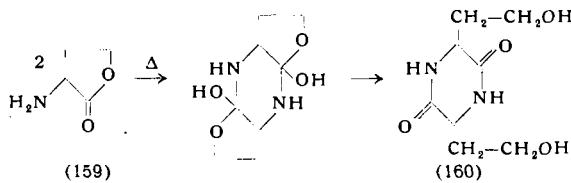
¹³¹ H. P. Burchfield, Nature [London] 181, 49 [1958].

¹³² J. F. Bunnell, Quart. Rev. (Chem. Soc. London) 12, 1 [1959].

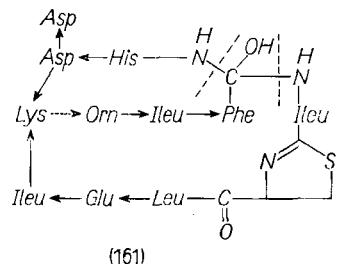
¹³³ E. Walton u. M. B. Green, J. chem. Soc. [London] 1945, 315.

¹³⁴ A. P. Phillips u. R. Baltzly, J. Amer. chem. Soc. 69, 200 [1947].

Pyrrolidon-2-carbonsäure (158) anzunehmen¹³⁵), denn bei einer intermolekularen Reaktion sollten sich Polymere bilden. Eine solche Reaktion wäre aber im sauren Medium irreversibel, wie dies von der bimolekularen Umwandlung von (159) in (160) bekannt ist¹³⁶). Die saure Partialhydrolyse



des Antibiotikums Bacitracin liefert Phenylalanyl-histidin und Phenylalanyl-isoleucin, obwohl das Polypeptid nur einen Phenylalanin-Rest enthält^{137,138}). Das Phänomen lässt sich durch die kovalente Anlagerung einer endständigen Aminogruppe an ein Peptid-Carbonyl unter Bildung einer relativ stabilen „Ortho“-Peptidbindung (161) erklären. Bei der



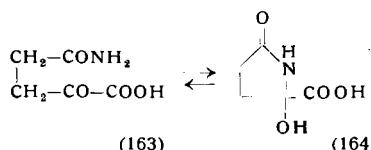
sauren Hydrolyse führt die Spaltung der einen C—N-Bindung zum Dipeptid Phe→His, die Spaltung der anderen zum Dipeptid Phe→Ileu. Eine ähnliche „Ortho“-Peptidbindung ist für die Verknüpfung des Äthanolamins im Gramicidin A angenommen worden¹³⁹).

D. Kovalente Anlagerung des Amid-Stickstoffs

Die im vorangehenden Abschnitt C beschriebenen Umlagerungen beruhen auf der kovalenten Wechselwirkung einer freien Aminogruppe mit dem Peptid-Carbonyl. Dass sich auch zwischen einer Aminogruppe, die an der Peptid-Verknüpfung beteiligt ist, und einem Carbonyl-C-Atom eine kovalente Bindung bilden kann, wurde mehrfach bewiesen. Die transannulare Carbinolamin-Bildung (162) in



mittelgroßen Ringen ist eine rasch verlaufende und — in den bisher untersuchten Fällen — offenbar irreversible Reaktion¹⁴⁰). Ähnlich verhält sich das α -Keto-Analog des Glutamins (163), das nicht die Eigenschaften eines Ketons



¹³⁵ W. E. Hanby, S. G. Waley u. J. Watson, J. chem. Soc. [London] 1950, 3239.

¹³⁶ H. R. Snyder, J. H. Andreen, G. W. Cannon u. C. F. Peters, J. Amer. chem. Soc. 64, 2082 [1942].

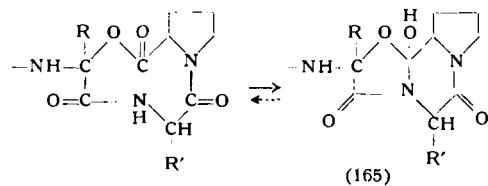
¹³⁷ W. Hausmann, J. R. Weisiger u. L. C. Craig, J. Amer. chem. Soc. 77, 723 [1955].

¹³⁸ E. P. Abraham: Biochemistry of Some Peptide and Steroid Antibiotics, Wiley, New York 1957, S. 22.

¹³⁹ A. T. James u. R. L. M. Syngle, Biochem. J. 50, 109 [1951].

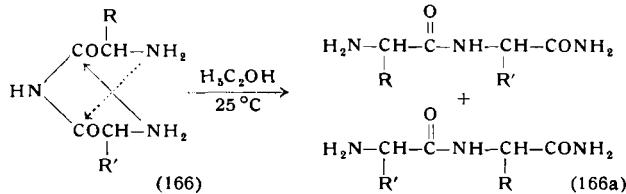
¹⁴⁰ L. A. Cohen u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 77, 6595 [1955].

aufweist¹⁴¹). Hier bildet sich aber aus der cyclischen Form (164) in alkalischer Medium die offenkettige Verbindung (163) zurück. Dass eine solche Wechselwirkung nicht auf ketonische Carbonylgruppen beschränkt ist, zeigt die transannulare Anlagerung eines Amidstickstoffs an ein Lacton-Carbonyl im Peptidteil der Ergot-Alkaloide (165)¹⁴².



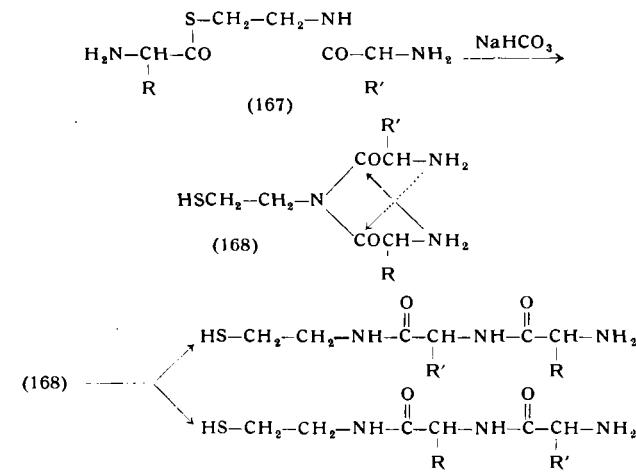
E. Umlagerungen über Diacylimide

Reaktionsfähigere Carbonyl-Verbindungen, wie Diacylimide vom Typ (166), lagern sich glatt zu einem Gemisch der isomeren Dipeptid-amide (166a) um¹⁴³). So entstehen



aus Glycyl-alanyl-imid 54% Glycyl-alanyl-amid und 46% Alanyl-glycyl-amid. Die Reaktion wird stark durch sterische Faktoren beeinflusst, denn Glycyl-valyl-imid liefert 94% Glycyl-valyl-amid und nur 6% des isomeren Dipeptid-amids. Kürzlich wurde auch die durch Basen katalysierte gegenseitige Umwandlung der Dipeptid-amide beschrieben¹⁴⁴). In Gegenwart starker Basen bildet sich beispielsweise aus Glycyl-leucyl-amid ein Gleichgewichtsgemisch, das neben dem Ausgangsmaterial Leucyl-glycyl-amid enthält. Meistens scheint im Gleichgewicht die Form begünstigt zu sein, in der Glycin am Amid-Ende steht. Zwei Mechanismen mit einem überbrückten Diketopiperazin bzw. einem Diacylimid als Zwischenstufe sind für die Umlagerung vorgeschlagen worden¹⁴⁴).

Bei S.N-Diacyl-cysteaminen (167) folgen zwei Umlagerungen aufeinander. Zunächst wandert die S-Acylgruppe zum Stickstoff. Das so entstandene Diacylimid (168) lagert sich dann in zwei Richtungen um¹⁴⁵). Aus einer komplexe-



¹⁴¹ T. T. Otani u. A. Meister, J. biol. Chemistry 224, 137 [1957].

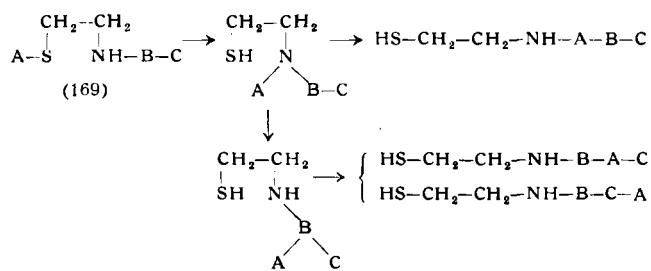
¹⁴² A. Stoll in L. Zechmeister: Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, Springer, Wien 1952, Bd. IX, S. 134.

¹⁴³ T. Wieland u. H. Urbach, Liebigs Ann. Chem. 613, 84 [1958].

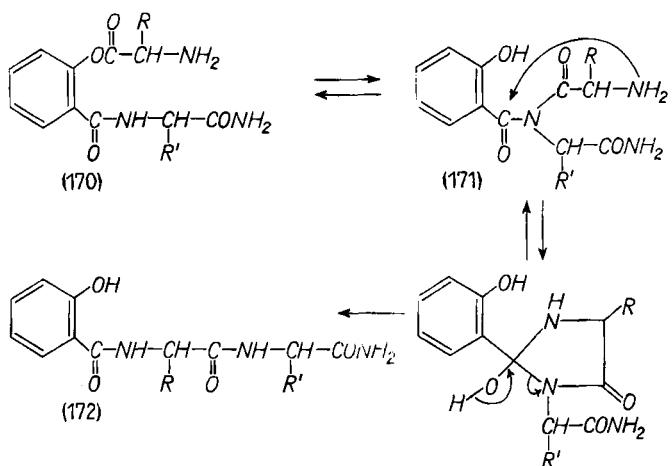
¹⁴⁴ M. Brenner, M. A. Stevens u. E. Walton: Abstracts 138th Meeting, American Chemical Society, 1960, S. 85 P.

¹⁴⁵ T. Wieland, H. U. Lang u. D. Liebsch, Liebigs Ann. Chem. 597, 227 [1955].

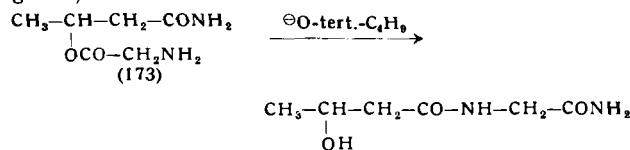
ren Diacylverbindung, etwa vom Typ (169), erhält man schließlich drei Peptide¹⁴⁶). *Brenner und Mitarbeiter*¹⁴⁷)



haben das Verfahren der Peptid-Synthese durch intramolekulare Umlagerung als „Aminoacyl-Einlagerung“ bezeichnet. Sie aktivierten die Komponenten durch die Bildung von Salicylsäureestern (170). Nachdem die Acylgruppe vom Phenolsauerstoff an das benachbarte N-Atom gewandert ist, röhrt die Umlagerung des Diacylimids (171) zum Salicyl-dipeptid-amid (172). Nach Brenner soll die Umlagerung nicht über ein Diacylimid, sondern über mehrere cyclische

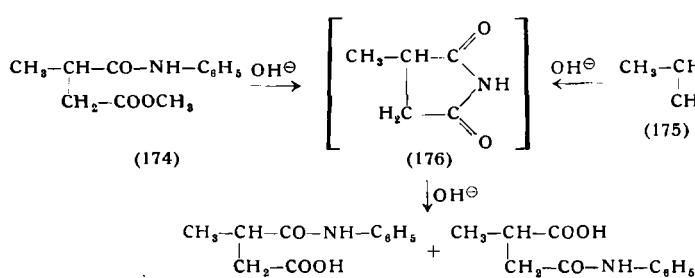


Zwischenstufen verlaufen. Die gleiche Umlagerung ist bei einigen nicht-aromatischen Estern wie (173) gelungen, allerdings bedarf es hier sehr viel stärker basischer Bedingungen¹⁴⁷).



F. Umlagerungen über cyclische Imide

Es sei betont, daß es sich bei den soeben als Zwischenstufen beschriebenen Diacylimiden häufig nur um hypothetische Strukturen handelt, denn nur wenige Verbindungen dieser Art konnten isoliert werden. Das intermediäre Auftreten von Diacylimiden ist sicherer, wenn substituierte

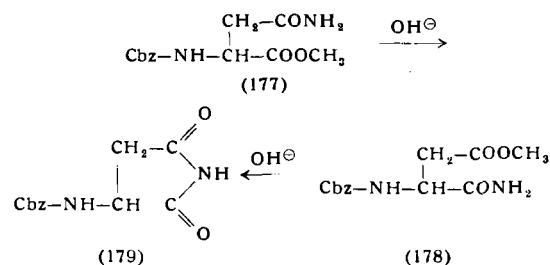


¹⁴⁶⁾ T. Wieland, E. Bokelmann, L. Bauer, H. U. Lang u. H. Lau, Liebigs Ann. Chem. 583, 129 [1953].

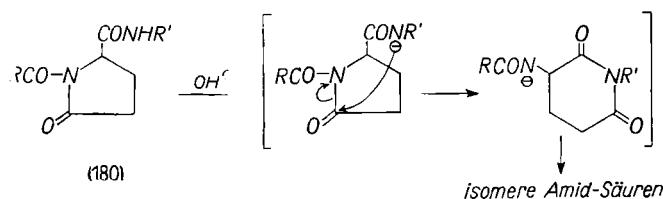
¹⁴⁷⁾ M. Brenner, J. cellular comparat Physiol. 54, Suppl. 1, 221 [1959].

¹⁴⁸ J. E. H. Hancock u. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] 1953, 3490.

Succinimide oder Glutarimide an den Reaktionen beteiligt sind. So führt die alkalische Hydrolyse der beiden Anilid-ester (174) und (175) zum gleichen Gemisch isomerer Anilid-säuren, und das Imid (176) tritt als gemeinsames Zwischenprodukt auf¹⁴⁸). Die entsprechenden N-Methylaniliden lagern sich nicht um, denn sie können kein Imid bilden. Bei der Verseifung von Carbobenzoxy-asparagin-methylester (177) und dem isomeren Ester-amid (178) hat man das intermediäre Imid (179) in kristalliner Form isolieren können¹⁴⁹). Längere Behandlung mit Alkali öffnet den Ring



des Succinimids und es entsteht ein Gemisch isomerer Säureamide. Die alkalische Hydrolyse von Carbobenzoxy-glutamin-methylester führt direkt zu den isomeren Säure-amiden, doch läßt sich das als Zwischenprodukt erwartete Glutarimid isolieren, wenn man das Ester-amid mit Natriummethylat in Benzylalkohol umsetzt. Daß Glutarimide gegenüber Alkali empfindlicher sind als Succinimide, war bekannt¹⁵⁰⁾. Benzamido-succinimid reagiert mit kalter, verdünnter Natronlauge zu Benzoyl-asparagin und nur spurenweise zu Benzoyl-isoasparagin¹⁵¹⁾. Einige Succin-imido- und Glutarimido-peptide öffnen den Ring bevorzugt so, daß das β - bzw. γ -Amid entsteht^{151, 152)}. Das Acyl-pyrrolidon (180) wird durch Alkali — vermutlich über ein Glutarimid — in ein Gemisch von Glutamyl-peptiden umgewandelt¹⁵³⁾.



Man kennt bei den natürlichen Polypeptiden mindestens einen Fall von Succinimid-Bildung und Aspartyl-Umlagerung: wird Bacitracin A mit konzentrierter Salzsäure erhitzt, so öffnen sich alle Peptidbindungen bis auf eine, die des Aspartyl-ε-lysins¹⁵⁴). Das Dipeptid wurde isoliert und erwies sich als das gegen saure Hydrolyse beständige Imid. Bei der Hydrolyse von Bacitracin mit 0,1 N HCl wird die Aspartyl-Lysin-Bindung gespalten, denn unter diesen Bedingungen kann sich ein Imid nicht bilden.

Sogar bei neutralem p_H kann eine Aspartyl-Umlagerung eintreten: kocht man α -Aspartyl-tyrosin, -glutaminsäure oder -valin einige Stunden mit Wasser, so entstehen die β -Aspartyl-Isomere¹⁵⁵. Beim Erhitzen von Asparaginsäure auf 180–200 °C bildet sich ein Polyimid¹⁵⁶, das in 0,1 N

COOCH₃ Natronlauge in ein Polyamid übergeht, welches α - und β -Aspartyl-Bindungen im Verhältnis 1:1,3 enthält¹⁵⁷). Bei

-CO-NH-C₆H₅

¹⁴⁹) E. Sondeheimer u. R. W. Holley, J. Amer. chem. Soc. 76, 2467 [1954].

¹⁵⁰ S. S. G. Sircar, J. chem. Soc. [London] 1927, 600, 1952.

¹⁵¹) A. R. Battersby u. J. C. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1955, 259.

¹⁵²⁾ *D. W. Clayton, G. W. Kenner u. R. C. Sheppard, J. chem. Soc. [London] 1956, 371.*

¹⁵³) A. R. Battersby u. J. C. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1956, 2276.

2076.
154) D. L. Swallow u. E. R. Abraham, Biochem. J. 364 [1958]

¹⁵⁴) D. L. Swallow u. E. P. Abraham, Biochem. J. 70, 364 [1958].
¹⁵⁵⁾ W. D. John u. G. T. Young, J. chem. Soc. [London] 1954, 2870.

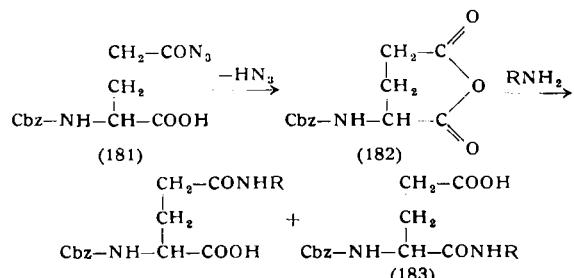
^{158) J. Kovács, J. Könnyves u. A. Pusztai, Experientia 9, 459 [1953].}

¹⁵⁷⁾ J. Kovács u. I. Könyves, Naturwissenschaften 41, 333 [1954].

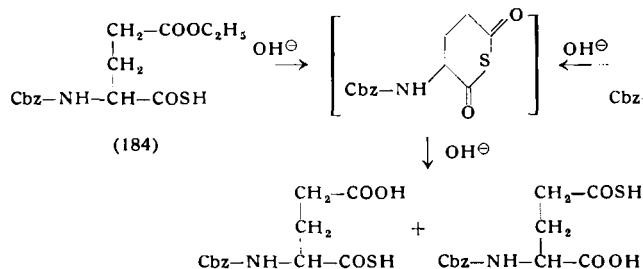
der Polyglutaminsäure liefert die Öffnung der Imid-Ringe α - und γ -Bindungen im Verhältnis 1:10^{158, 159}.

G. Umlagerungen über Anhydride

Carbobenzoxy- γ -glutamyl-azid (181) reagiert mit Aminosäure-estern zu Gemischen, die in einigen Fällen 10–17% des entsprechenden α -Glutamyl-peptides (183) enthalten.



Dessen Menge variiert etwas mit der Art der als Ester eingesetzten Aminosäure^{160–162}. Da das erwünschte γ -Peptid gewöhnlich glatt kristallisiert, bedeutet die Umlagerung für die Synthese kein ernsthaftes Problem. Dagegen entstehen die α - und γ -Isomere bei der Kupplung des Azids (181) mit Homocysteinyl-glycin im Verhältnis 50:50 und lassen sich selbst papierchromatographisch nicht trennen¹⁶³. Möglicherweise geht das Azid intermediär in Stickstoffwasserstoffsäure und das Anhydrid (182) über, doch hat sich bisher noch nicht gezeigt, daß aus dem α -Azid die Isomere im gleichen Verhältnis entstehen. Eine Analogie bietet die Verseifung der Isomere (184) und (185), die

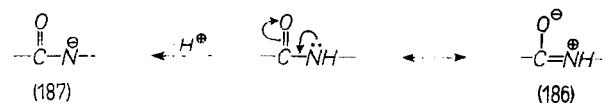


beide das gleiche Gemisch aus α - und γ -Thiosäure liefern¹⁶⁴). Wie zu erwarten, erhält man auch bei der Synthese von Aspartyl-peptiden nach der Azid-Methode Isomergemische¹⁶⁵.

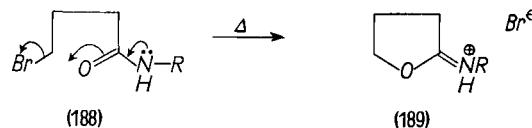
H. Reaktionen unter Beteiligung des Carbonamid-Sauerstoffs

Die 1,2-Addition nucleophiler Reagentien an eine C=O -Funktion verläuft bei der Carbonamidgruppe viel weniger glatt als bei Ketonen oder Aldehyden. Einflüsse der Umgebung oder günstige sterische Bedingungen, vor allem in cyclischen Peptiden, stabilisieren in einigen Fällen intramolekular gebildete Orthopeptide oder Carbinolamide^{137–142}. Andererseits ermöglicht der nucleophile Charakter einer Carbonamidgruppe zahlreiche Verdrängungsreaktionen¹⁶⁶. Solche Verdrängungen verlaufen entweder über das Iminolat-Anion (186) oder — unter stark alkalischen Bedingungen — über das Amid-Anion (187). Ein instruk-

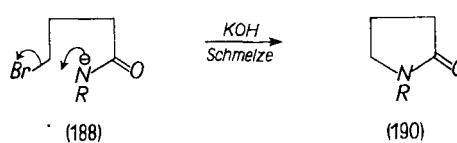
tives und einfaches Beispiel für die zwei Möglichkeiten einer solchen Substitution ist die Isomerisierung eines



γ -Brom-buttersäureamids (188): beim Erhitzen auf 100 °C oder durch Äthanolyse entsteht¹⁶⁷ das Imino-valerolacton-hydrobromid (Imino-tetrahydrofuran-hydrobromid) (189). Die Pyrolyse liefert (189) in quantitativer Ausbeute, bei

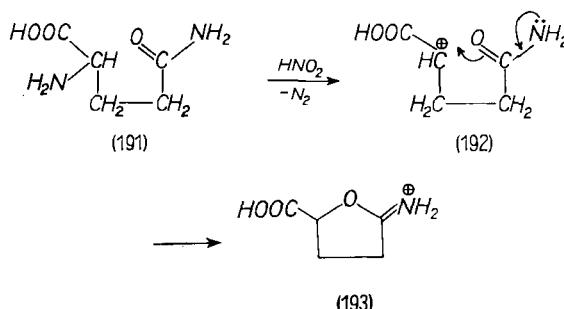


der Äthanolyse erhält man als Nebenprodukt γ -Äthoxybuttersäureamid. Andererseits geht (188) beim Verschmelzen mit Alkali in das Pyrrolidon (190) über. Die Stabilität des Iminolactons (189) hängt von der Natur des Restes R am Stickstoff ab. Cyclohexyl- und n-Butyl-iminolactone sind deutlich beständiger als die analogen Phenyl- oder Benzyl-Verbindungen. Die meisten Iminolactone werden aber schon durch kaltes oder heißes Wasser leicht hydrolysiert.



Voraussetzung für die Beteiligung des Carbonamid-Sauerstoffs an solchen Reaktionen ist, daß in γ - oder δ -Stellung eine positive Ladung vorhanden ist oder entstehen kann. Eine β - γ - oder γ - δ -Doppelbindung, eine stark elektonegative Gruppe oder die Bildung eines γ -bzw. δ -Carbonium-Ions erfüllen diese Voraussetzung.

Glutamin (191) ist bekannt dafür, daß es bei der van-Slyke-Bestimmung anomal reagiert. Statt nur 50% seines Stickstoffs abzugeben, wird dieser vollständig freigesetzt, es sei denn, man hielte die Nitrit-Konzentration gering. Das Carbonium-Ion im Zwischenprodukt (192) veranlaßt die Carbonamidgruppe so zu reagieren, daß das Iminolacton (193) oder möglicherweise dessen Hydrat entsteht, welches zum 4-Carboxy- γ -butyrolacton hydrolysiert. Dabei wird



entweder Ammoniak oder — bei genügender Nitrit-Konzentration — Stickstoff frei¹⁶⁸). Ein ähnliches Iminolacton (195) muß als Zwischenstufe bei der Behandlung von γ -

¹⁵⁸ J. Kovács, K. Medzihradzky u. V. Bruckner, Naturwissenschaften 41, 450 [1954].

¹⁵⁹ V. Bruckner, M. Kajtár, J. Kovács, H. Nagy u. J. Wein, Tetrahedron 2, 211 [1958].

¹⁶⁰ H. Sachs u. E. Brand, J. Amer. chem. Soc. 76, 1815 [1954].

¹⁶¹ D. A. Rowlands u. G. T. Young, Biochem. J. 65, 516 [1957].

¹⁶² E. P. Abraham u. G. G. F. Newton, Biochem. J. 58, 266 [1954].

¹⁶³ O. Grawton u. A. Draus, J. org. Chemistry 24, 1392 [1959].

¹⁶⁴ H. Sachs u. H. Waelsch, J. Amer. chem. Soc. 77, 6600 [1955].

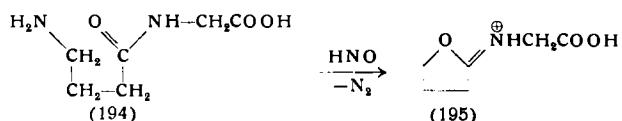
¹⁶⁵ T. T. Otani u. A. Meister, J. biol. Chemistry 224, 137 [1957].

¹⁶⁶ S. Winstein u. R. Boschan, J. Amer. chem. Soc. 72, 4669 [1950].

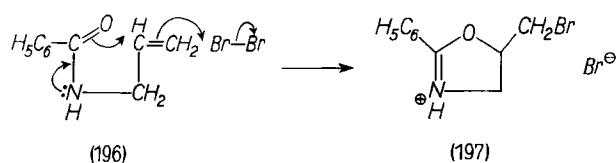
¹⁶⁷ C. J. M. Stirling, J. chem. Soc. [London] 1960, 255.

¹⁶⁸ A. T. Austin u. J. Howard, Chem. and Ind. 1959, 1413.

Aminobutyryl-glycin (194) mit salpetriger Säure auftreten, denn die Produkte dieser Reaktion sind Glycin und γ -Butyrolacton¹⁶⁹).

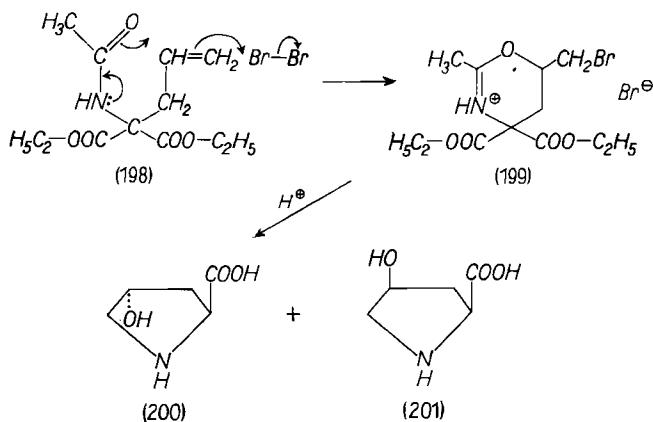


Die Teilnahme einer benachbarten Carbonamidgruppe an elektrophilen Additionsreaktionen einer olefinischen Doppelbindung ist sorgfältig untersucht worden, z.B. beim 3-Benzamido-propen (196)¹⁷⁰. Die Ausbeute an Oxazolin (197)

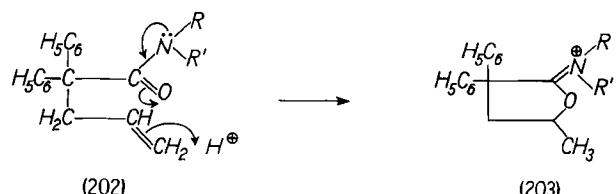


(197) ist am höchsten, wenn man die Anlagerung des Broms in einem schwach nucleophilen Lösungsmittel wie Essigsäure ausführt. In Methanol und anderen nucleophilen Solventien treten Nebenreaktionen auf, die zu Dibromiden und Bromäthern führen.

Eine 1,6-Wechselwirkung beobachtet man bei der Anlagerung von Brom an Allyl-acetamino-malonsäure-diäthylester (198) in Chloroform. Sowohl die Dibrom-Verbindung als auch das Hydrobromid des 5,6-Dihydro-2-methyl-6-brommethyl-4,4-dicarbäthoxy-1,3-oxazins (199) entstehen. Letzteres wird durch Säure zu einem Gemisch aus Hydroxyprolin (200) und dessen allo-Isomer (201) umgelagert¹⁷¹.



Auch die Protonierung einer Doppelbindung bringt eine benachbarte Carbonamidgruppe mit ins Spiel. So führt z. B. die Einwirkung von HCl auf 2,2-Diphenyl-4-pentensäure-amide (202) unter Iminolactonisierung zur Bildung quartärer Salze des 3,3-Diphenyl-5-methyl-2-imino-tetrahydrofurans (203). Diese Salze werden leicht zum Lacton



und Amin hydrolysiert¹⁷²). Überträgt man diese Reaktion auf ein Glycin-peptid (202, R = H, R' = $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$), so entsteht sogleich Glycin-äthylester, ohne daß ein stabiles Iminolacton auftritt. Unter verschiedenen Bedingungen

¹⁶⁹ J. E. Francis u. B. Witkop, unveröffentl.

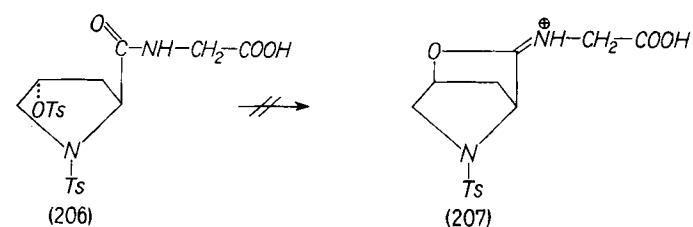
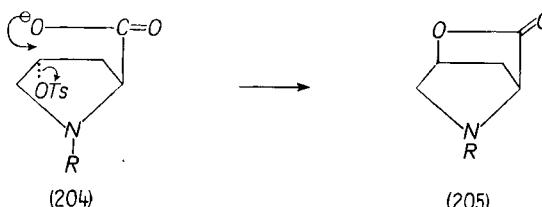
¹⁷⁰ L. Goodman u. S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 79, 4788 [1957].

¹⁷¹ T. Wieland u. U. Wintermeyer, Chem. Ber. 90, 1721 [1957].

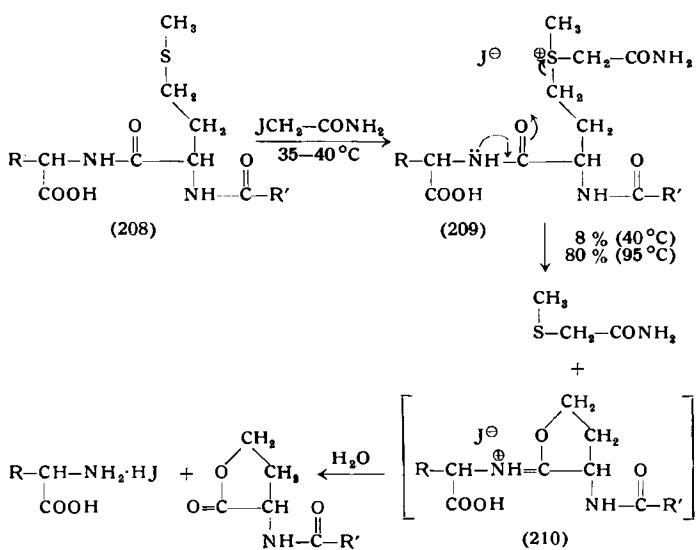
¹⁷² P. N. Craig, J. Amer. chem. Soc. 74, 129 [1952].

betrug die Ausbeute an Glycin-äthylester nie mehr als 30% und lag damit viel tiefer als die Ausbeuten bei anderen gleichartigen Reaktionen¹⁷³.

Die Iminolactonisierung bleibt u. U. aus, wenn bicyclische Zwischenstufen auftreten müßten. Obwohl sich N-acylierte O-Tosylate des Hydroxy-L-prolins (204, R = $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-$, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3^-$) leicht in bicyclische Lactone (205) überführen lassen¹⁷⁴, beobachtet man beim N,O-Ditosylhydroxy-L-prolyl-glycin (206) unter den Bedingungen der Solvolyse keine intramolekulare Substitution unter Bildung des Iminolactons (207) oder seiner Hydrolyseprodukte¹⁷⁵.



Von Sulfonium-Derivaten des Methionins weiß man, daß sie die Schwefel-Funktion leicht eliminieren und dabei ins Homoserin-lacton übergehen¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. In Methionin-peptiden (208) verläuft diese intramolekulare Substitution am γ -C-Atom über die Zwischenstufen (209) und (210) unter Teilnahme und Spaltung der Peptidbindung¹⁷⁹.



Modifizieren und verbessern läßt sich diese Spaltung durch Verwendung von Bromcyan. Das in diesem Fall zunächst entstehende Cyansulfonium-Salz (211) zerfällt leichter als das Carbamylmethyl-sulfonium-Salz (209). Schon in neutraler wässriger Lösung und bei Raumtemperatur wird rasch Methyl-thiocyanat abgespalten und es bildet

¹⁷³ W. B. Lawson u. B. Witkop, J. org. Chemistry, 26, 247 [1961].

¹⁷⁴ A. A. Patchett u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 79, 185 [1957].

¹⁷⁵ J. E. Francis u. B. Witkop, unveröffentl.

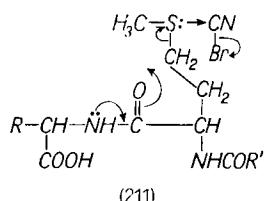
¹⁷⁶ G. Toennies u. J. J. Kolb, J. Amer. chem. Soc. 67, 1141 [1945].

¹⁷⁷ R. A. McRorie, G. L. Sutherland, M. I. Lewis, A. D. Barton, M. R. Glazener u. W. Shive, J. Amer. chem. Soc. 76, 115 [1954].

¹⁷⁸ H. G. Gundlach, W. H. Stein u. S. Moore, J. biol. Chemistry 234, 1754, 1761 [1959].

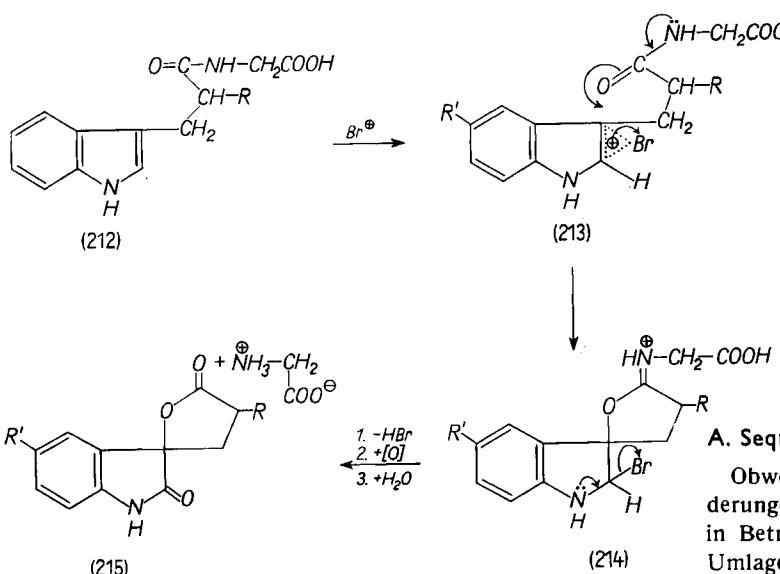
¹⁷⁹ W. B. Lawson, E. Gross, C. M. Foltz u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

sich C-terminales Homoserin-lacton sowie eine Verbindung mit endständiger freier Aminogruppe¹⁸⁰). Diese Reaktion ermöglicht die selektive Spaltung von Methioninen-Peptid-

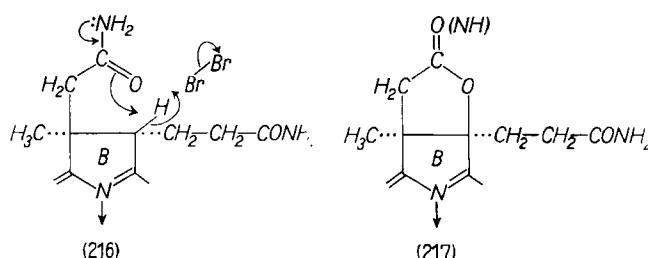


bindungen an „strategisch“ wichtigen Stellen, z. B. im „Schwanz“ der Ribonuclease¹⁸⁰).

Die γ,δ -Doppelbindung „verbirgt“ sich manchmal in aromatischen Strukturen, z. B. beim Tyrosin und Tryptophan. Die ringständigen Doppelbindungen dieser Aminosäuren reagieren — unter Beteiligung der Carbonamidgruppe — mit vielen elektrophilen Verbindungen, zu denen als Prototyp das N-Bromsuccinimid gehört. β -Indolyl-propionyl-glycin (212, R = H) wird durch N-Bromsuccinimid in wäßrigem Acetatpuffer in (5-Brom)Spiro-oxindol- γ -propiionsäure-lacton (215, R' = Br oder H, R = H) und Glycin umgewandelt¹⁸¹). Die gleiche Spaltung beobachtet man bei



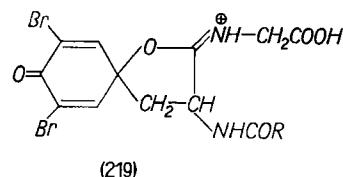
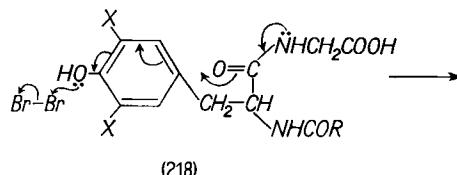
Tryptophan-peptiden (212, R = $-\text{NH}-\text{CO}-\cdots$) oder bei Tryptophan-Resten in Proteinen¹⁸²). Ein instabiles Iminolacton vom Typ (214) bildet sich wahrscheinlich über eine Bromonium-Verbindung (213), in der die Anlagerung des Carbonyl-Sauerstoffs an die β -Stellung des Indol-Systems



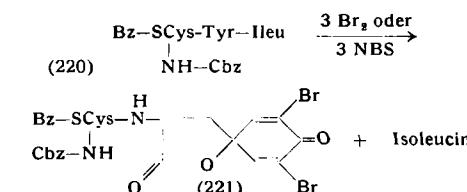
leichter vonstatten gehen sollte als in einem β -Brom-indolenin. Ein vergleichbares β -Pyrrolenin ist als Zwischenstufe bei der Reaktion von Vitamin B₆ (Teilstruktur 216) mit

3 Äquivalente Chloramin-T oder 1 Äquivalent Brom angenommen worden, die bei $p_{\text{H}} = 4$ zu einem neuen, kristallinen, biologisch inaktiven Lacton (217) führt¹⁸³.

Das Tyrosin-peptid (218, X = H, R = C_6H_5 oder $-OCH_2-C_6H_5$) reagiert mit 3 Mol N-Bromsuccinimid oder mit Brom in wäßrigem Puffer bei saurem pH über ein o,o'-Dibrom-Derivat (218, X = Br) zu einem weiteren Tyrosin-peptid (218, X = Br, R = C_6H_5 oder $-OCH_2-C_6H_5$).



zu einem instabilen Iminolacton (219), das bei der Hydrolyse Glycin und das Lacton-Analog von (219) liefert¹⁸⁴). Die von *DuVigneaud* und Mitarbeitern¹⁸⁵ beobachtete ungewöhnliche Spaltung von Oxytocin und Vasopressin mit Bromwasser findet damit ihre Erklärung. Ähnlich spaltet N-Bromsuccinimid (NBS) oder wässriger Brom das mit Oxytocin verwandte Tripeptid N-Carbo-benzoxy-S-benzyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucin (220) in das Spirodienolacton (221) und Isoleucin¹⁸⁴). Andere mit Ninhydrin reagierende Substanzen entstehen nicht.

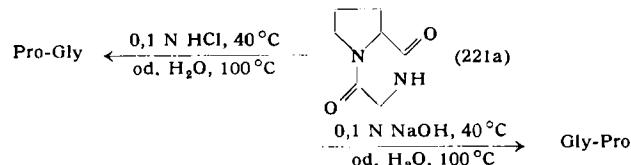


V Verschiedenartige Umlagerungen

A Sequenzänderung und Transpeptidierung

Obwohl viele Forscher die Möglichkeit von Sequenzänderungen bei der Bestimmung von Polypeptid-Strukturen in Betracht gezogen haben, wurde bisher keine derartige Umlagerung gefunden. Sie läßt sich aber leicht bei einfacheren Peptiden hervorrufen: kocht man Glycyl-valin 24 Stunden in 0,1 N Salzsäure, so enthält die Lösung dann neben dem Ausgangsmaterial auch Valyl-glycin, das sich vermutlich über ein intermediäres Diketopiperazin gebildet hat¹⁸⁸). Die gleiche Umlagerung bleibt aus, wenn man das Dipeptid mit 12 N HCl bei 37 °C stehen läßt. Auch die vielen Insulin-Fragmente, die durch Partialhydrolyse unter diesen Bedingungen erhalten worden sind, ließen keine Umlagerung erkennen.

Die Richtung, in der sich ein Diketopiperazin-Ring öffnet, kann vom p_H abhängen, so beispielsweise beim Prolyl-glycin-diketopiperazin (221a)¹⁸⁷. In kochendem Wasser



¹⁸⁰) E. Gross u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc., im Druck.

¹⁸⁰) E. Gross u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc., im Druck.
¹⁸¹) A. Patchornik, W. B. Lawson u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 80, 4748, 4747 [1958].

¹⁸²) L. K. Ramachandran u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 81, 4028 [1959].

¹⁸³) R. Bonnett, J. R. Cannon, V. M. Clark, A. W. Johnson, L. F. J. Parker, R. Lester-Smith u. A. Todd, J. chem. Soc. [London] 1957, 1158.

¹⁸⁶ G. L. Schmir, L. A. Cohen u. B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. 81, 2228 [1959]; E. J. Corey u. L. F. Haeffle, ebenda 81, 2225 [1959]; G. L. Schmir u. L. A. Cohen, ebenda 83, 723 [1961].

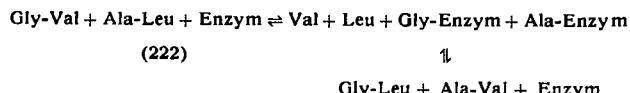
185) C. Ressler u. V. Du Vigneaud, J. biol. Chemistry 211, 809 [1954].
 186) F. Sanger u. E. O. P. Thompson, Biochim. biophysica Acta 9, 225 [1951].

¹⁸⁷⁾ *K. T. Poroshin, T. D. Kozarenko u. V. A. Shibnev, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR 9, 1129 [1958].*

Wiss. OdSSR 9, 1129 [1958].

liefert jedoch jedes der beiden reinen Dipeptide ein Gleichgewichtsgemisch aus allen drei Komponenten. O-Phosphoseryl-glycin wird durch 2,5-stündiges Kochen mit 2 N HCl teilweise zum Glycyl-O-phosphoserin isomerisiert, wogegen 12 N HCl bei 37 °C selbst innerhalb drei Tagen noch keine Veränderung hervorruft¹⁸⁸). Cystinyl-alanyl-alanin und β -Sulfoalanyl-alanin erleiden eine Sequenzumkehr, wenn man sie in 20-proz. Schwefelsäure 4 Stunden auf 100 °C erhitzt¹⁸⁹).

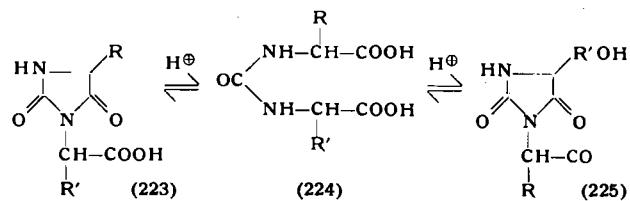
Mehrere Peptide, z. B. (222), tauschen intermolekular Aminosäuren aus, d. h. sie transpeptidieren, wenn sie mit proteolytischen Enzymen inkubiert werden¹⁹⁰). Versuche



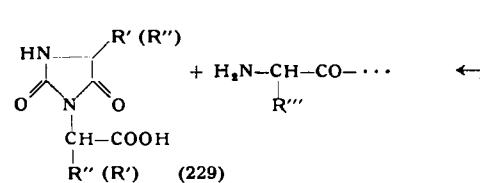
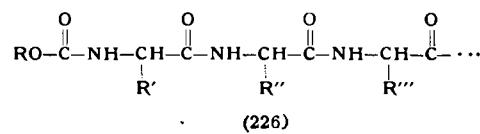
mit radioaktiven Isotopen zeigen, daß die gleiche Reaktion beim enzymatischen Abbau von Polypeptiden auftreten kann. Lactat-Dehydrogenase wurde mit ^{14}C -Alanyl-thiophenol umgesetzt, um den radioaktiv markierten Alanyl-Rest aminoendständig in das Protein einzuführen. Die enzymatische Aktivität ändert sich dabei nicht. Spaltet man das Enzym nun mit Subtilisin, so entstehen mehrere radioaktive Peptide, die nur zum Teil aminoendständiges Alanin enthalten¹⁹¹). Es scheint also Wege zu geben, auf denen eine Aminosäure in ein bereits bestehendes Peptid eingelagert werden kann.

B. Umlagerung von Hydantoinen

In sauren Medien liegen substituierte Hydantoin-3-essigsäuren überwiegend in der cyclischen Form (223, 225) vor. Diese können sich über die offenkettige Form (224) leicht

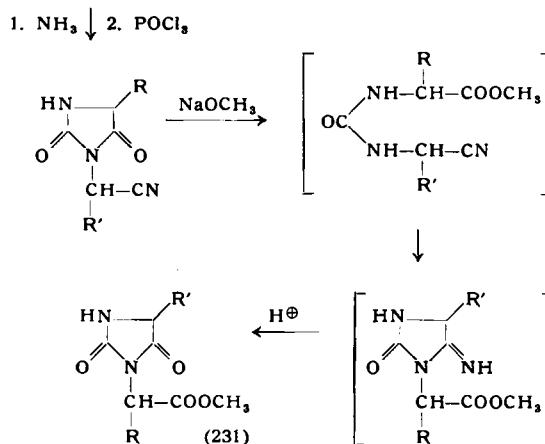
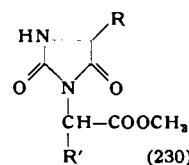


ineinander umlagern. Welches Hydantoin im Gleichgewicht vorherrscht, hängt vor allem von der Größe der Reste R und R' ab: die voluminösere Gruppe bevorzugt fast immer

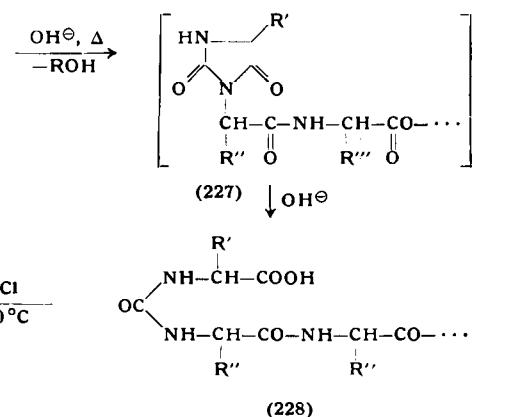


die Ringstellung¹⁹²). Die Leichtigkeit, mit der die Umlagerung eintritt, bringt Komplikationen bei der Sequenzanalyse von Polypeptiden (226) nach der Hydantoin-Methode (227–229) mit sich^{193–195}). Da R und R' unter den sauren Bedingungen beim letzten Schritt ihre Plätze vertauschen können, lässt sich nach dieser Methode nur die Aufeinanderfolge von Aminosäurepaaren, nicht aber die Aminosäuresequenz innerhalb dieser Paare mit Sicherheit bestimmen.

Ein vielstufiges Verfahren (230→231) gestattet es, die stabilere Hydantoin-3-essigsäure in die weniger stabile zu überführen und damit die spontane Umlagerung rückgängig zu machen¹⁹⁸).



Beim Edmanschen Verfahren der Sequenzanalyse wird das Amino-Ende einer Polypeptidkette mit Phenyl-isothiocyanat in einen Phenyl-thioharnstoff (232) umgewandelt und dieser durch Erhitzen mit Säure zum Thiohydantoin (233) cyclisiert. Der Rest der Peptidkette (234) spaltet sich dabei ab. Die sorgfältige Untersuchung des Reaktionsverlaufes ergab, daß sich im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zunächst das Thiazolinon (235) bildet, das im



¹⁸⁸) N. K. Shaffer, S. Harshman u. R. R. Engle, J. biol. Chemistry 214, 799 [1955].

¹⁸⁹) H. Tuppy u. G. Bodo, Mh. Chem. 85, 807 [1954].

¹⁹⁰) J. S. Fruton u. S. Simmonds: General Biochemistry. Wiley, New York 1953, S. 626.

¹⁸¹⁾ T. Wieland u. G. Pfleiderer in F. F. Nord: Advances in Enzymology. Interscience, New York, 1957, Bd. XIX, S. 262.

W. E. WAGG, Chem. Rev., 46, 143 [1952]

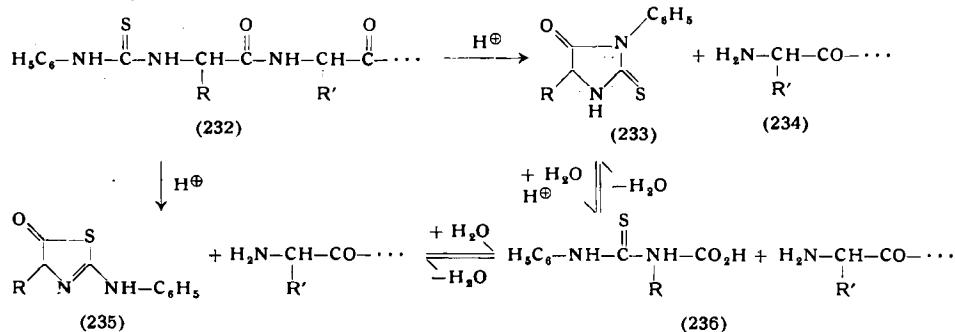
183) K. Schlögl, E. Wessely u. G. Körber, *Mh. Chem.* 83, 502 [1952].

¹⁹⁴⁾ F. Wessely, K. Schlögl u. G. Körger, *Mh. Chem.* **83**, 1156 [1952].

¹⁹⁴⁾ F. Wessely, R. Schlogl u.
¹⁹⁵⁾ K. Schlögl, A. Siegel u.

... K. Schlegl, A. Siegel u. F. Wessely, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 291, 265 [1952].

Gleichgewicht mit der offenkettigen Säure (236) steht. Erst diese geht in das thermodynamisch beständige Thiohydantoin über¹⁹⁷.

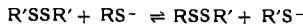
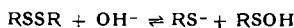


C. Disulfid-Austausch

Als Disulfid-Austausch bezeichnet man die Tatsache, daß Disulfide paarweise ihre Substituenten austauschen können:

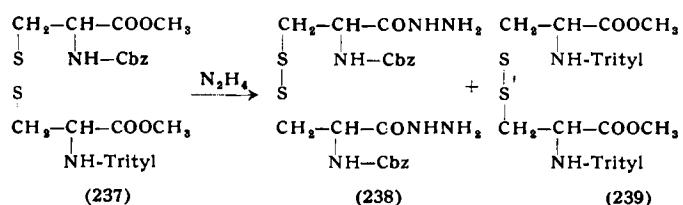


Gleichgewichte dieser Art komplizieren die Sequenzanalyse und die Lokalisierung von Disulfidbrücken in Polypeptiden. In neutraler oder alkalischer Lösung wird der Disulfid-Austausch durch Mercaptane katalysiert, und durch SH-bindende Reagentien gehemmt, was vermuten läßt, daß ein Mercaptan als Zwischenstufe auftritt:



Die gleiche Reaktion beobachtet man in stark saurer Lösung, aber hier wirken Mercaptane als Inhibitoren. So kann man Insulin durch 10-tägiges Stehen mit 10 N H_2SO_4 bei 37 °C ohne Disulfid-Austausch hydrolysieren, wenn man dem Ansatz Cystein als Inhibitor zufügt¹⁹⁸.

Austauschreaktionen sind auch bei einfacheren Derivaten des Cysteins beobachtet worden¹⁹⁹) Behandelt man N-Carbobenzoxy-N'-tritylcystin-dimethylester (237) mit Hydrazin, so entsteht ein



Gemisch aus (238) und (239), d. h. aus einem asymmetrischen Disulfid wird ein Paar symmetrischer Disulfide. Ähnlich lagert sich Monocarbobenzoxy-cystin bei $p_H = 7,5$ in ein Gemisch aus Biscarbobenzoxy-cystin und Cystin um, ist aber bei $p_H = 6,5$ stabil.

D. Umwandlungen von Ringen

Einige Ring-Umwandlungen besitzen für die Chemie der Aminosäuren besonderes Interesse. Da es eine große Zahl solcher Umlagerungen gibt, sei die folgende Betrachtung auf einige ungewöhnliche Fälle beschränkt.

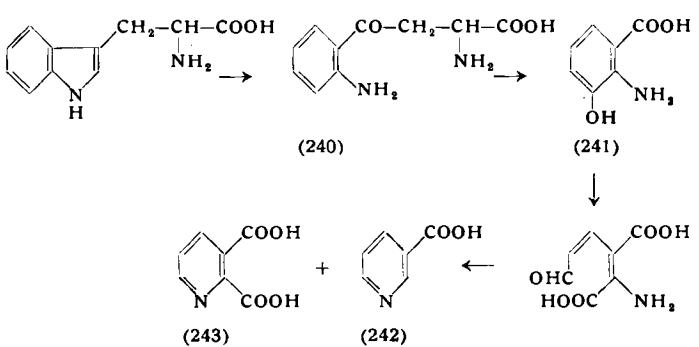
¹⁹⁷ P. Edman, Nature [London] 177, 667 [1956]; Acta chem. scand. 10, 761 [1956].

¹⁹⁸ A. P. Ryle u. F. Sanger, Biochem. J. 60, 535 [1955].

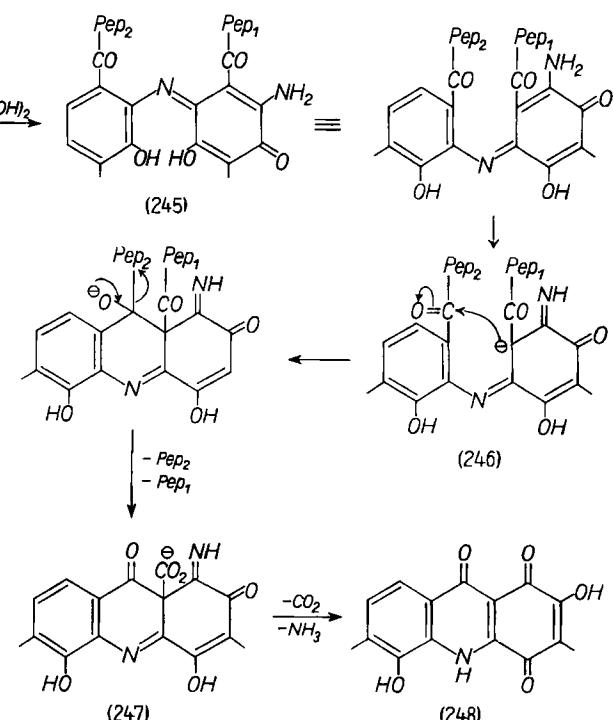
¹⁹⁹ L. Zervas, L. Benoiton, E. Weiss, M. Winitz u. J. P. Greenstein, J. Amer. chem. Soc. 81, 1729 [1959].

Die enzymatische Oxydation des Tryptophans führt über Kynurenin (240) und 3-Hydroxy-anthranielsäure (241) zu Nicotinsäure (242) und Chinolinsäure (243)²⁰⁰). Nicotinsäure entsteht dabei offenbar nicht durch Decarboxylierung der Chinolinsäure.

Das Peptid-Antibiotikum Actinomycin (244) wird durch heiße, wäßrige Bariumhydroxyd-Lösung stark verändert^{201, 202}): die Peptid-Seitenketten werden abgespalten und es bildet sich Actinomycinol (248). Die Umwandlung des Phenoxazon-Gerüstes in das Acridon-Gerüst verläuft



unter Spaltung der Ätherbrücke (245), Dieckmann-Kondensation (246), Decarboxylierung (247) und Doppelbindungs-Verschiebung (248).



Untersuchungen am Penicillin haben zur Entdeckung vieler interessanter Umwandlungen geführt, z. B. der Umlagerung von Penicillin (249) in Penicillinsäure (251)²⁰³.

²⁰⁰ A. H. Mehler, J. biol. Chemistry 218, 241 [1956].

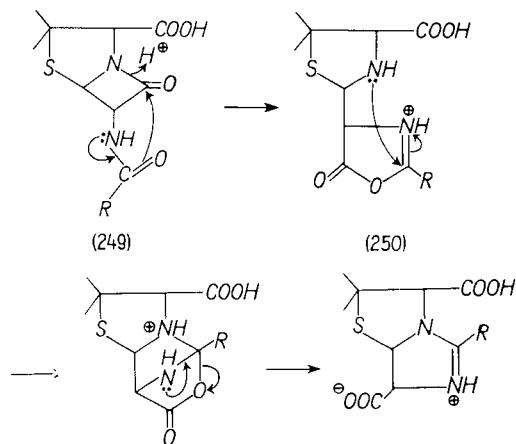
²⁰¹ S. J. Angyal, E. Bullock, W. G. Hanger u. A. W. Johnson, Chem. and Ind. 1955, 1295.

²⁰² H. Brockmann u. H. Muxfeldt, Chem. Ber. 89, 1379 [1956].

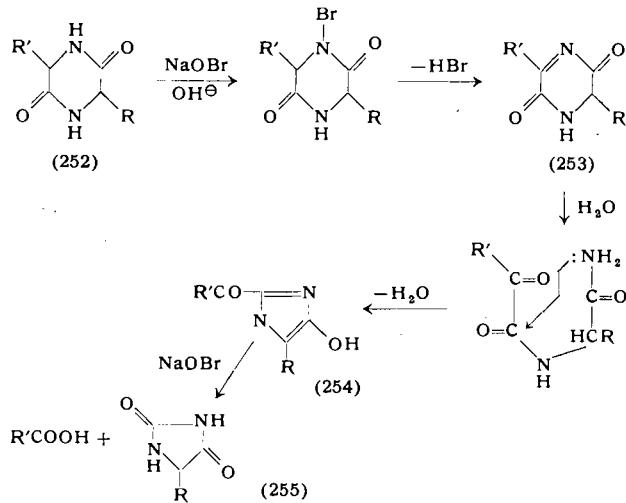
²⁰³ J. R. Johnson, R. B. Woodward u. R. Robinson in H. T. Clarke: Chemistry of Penicillin, Princeton Univ. Press, Princeton 1949, S. 440.

Das zunächst entstehende Azlacton (250) geht durch Aminolyse und Ringöffnung in Penicillinsäure (251), das Imidazolin-Isomer des Penicillins, über.

Eine ungewöhnliche Ringverengung beobachtet man bei der Behandlung von Diketopiperazinen (252) mit alkalischer Hypobromit-Lösung: es entstehen Hydantoin²⁰⁴⁾.



²⁰⁴⁾ S. Goldschmidt, E. Wiberg, F. Nagel u. K. Martin, Liebigs Ann. Chem. 456, 1 [1927].



Die Reaktion führt über das Dehydro-diketopiperazin (253) durch Hydrolyse und Recyclisierung zum Hydroxylimidazol (254) und von dort durch weitere Oxydation zum Hydantoin (255).

Übersetzt von Dr. H. Grünwald, Heidelberg
Eingegangen am 20. Dezember 1960 [A 123]

Analytisch-technische Untersuchungen

Verwendung des Rechenschiebers zur Berechnung der log ε-Werte in der Spektroskopie

Von Dr. G. LUDWIG

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Die weite Verbreitung nichtregistrierender Spektralgeräte lässt es gerechtfertigt erscheinen, einen Hinweis auf die Verwendungsmöglichkeit des Rechenschiebers zur Berechnung der log ε-Werte aus den Extinktionen zu geben.

UV-Spektren werden in der Literatur, besonders in der deutschsprachigen, meist als Funktionen des dekadischen Logarithmus des molaren Extinktionskoeffizienten (ϵ) von der Wellenlänge oder von der Wellenzahl wiedergegeben¹⁾. Die handelsüblichen Spektralgeräte zeigen im allgemeinen die konzentrations- und schichtdickenabhängige Extinktion an. Die Umrechnungsgrundlage bildet das Lambert-Beersche Gesetz:

$$(I) \quad E = 10 \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot c \cdot d$$

E Extinktion (Definition nach Bunsen 1857)
 I_0 Lichtintensität vor,
 I Lichtintensität nach Durchstrahlung der Probe
 ϵ molarer Extinktionskoeffizient
 c Konzentration in Mol pro l Lösung
 d Schichtdicke in cm

Daraus ist

$$(II) \quad 10 \log \epsilon = 10 \log E - 10 \log (c \cdot d) = 10 \log E - A$$

A ist eine versuchsbedingte, additive Konstante.

Da die logarithmische Skala des Rechenschiebers linear ist, lässt sich das Umrechnungsschema ohne weiteres auf den Rechenschieber übertragen.

Die Mantisse von $\log \epsilon$ findet man durch Einstellen von E auf der Numerus-Skala und Ablesen auf der logarithmi-

schen Skala. Verschafft man sich nun auf irgendeine Weise, am besten mit Hilfe der Zunge, eine Strecke, die der Mantisse von ($-A$) im Maßstab der (linearen) Logarithmen-Skala gleichwertig ist, so braucht man diese Strecke nur an die Stelle von $\log E$ anzusetzen, um an ihrem Ende die Mantisse des $\log \epsilon$ abzulesen.

Ein Beispiel:

$$\begin{aligned} c &= 3,42 \cdot 10^{-5} \text{ mol/l} \\ d &= 2 \text{ cm} \\ c \cdot d &= 6,84 \cdot 10^{-5} \\ A &= \log 6,84 - 5 \\ (III) \quad -A &= 5 - \log 6,84 = 4 + (1 - 0,835) \\ &= 4 + 0,165 \end{aligned}$$

0,165 im Maßstab der logarithmischen Skala ist die gesuchte additive Strecke. Stellt man den Anfang der Zungen-Skala des Rechenschiebers über die Zahl 684 (c·d), so greift

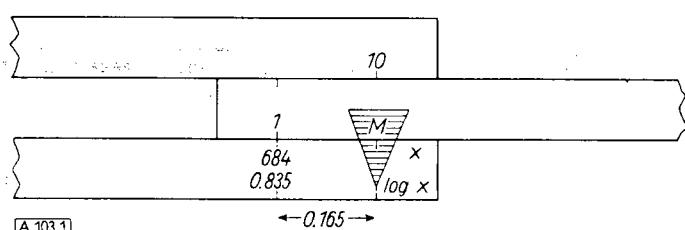


Abb. 1. Markierung des Punktes M

¹⁾ M. Pestemer u. G. Scheibe, Angew. Chem. 66, 553 [1954].