

Tabelle 1. Abhängigkeit der Stapelfehlerdichten N (Mittelwerte) von der Anlaßzeit t .

t [min]	<1	1	5	10	15	20	30
N [cm ⁻²]	10 ⁵	1200	900	600	400	140	80

Der steile Abfall in der ersten Minute ist durch die Reduktion des Quarzfilms auf der Si-Unterlage zu erklären, während bei längerem Anlassen die Zahl der Keime zur Bildung eines Stapelfehlers durch Wanderung von Oberflächenatomen erniedrigt werden dürfte. Werden nach dem Lappen bis zu 70 μ abgeätzt, so liegt nach 30 min Anlaßdauer die mittlere Stapelfehlerdichte ebenfalls bei 80 cm⁻². Nach einem Abätzen von 80–100 μ sinkt sie auf etwa 10 cm⁻², wobei auch Scheiben mit 1 cm⁻² erhalten werden.

Bestimmung der Rotationsbehinderung der Segmente von Polyäthylenglykolen aus Viskositätsmessungen

G. Müh, Darmstadt

Im Molekulargewichtsbereich von 200 bis 35 000 g/Mol wurde an 12 Polyäthylenglykol-Proben der Zusammenhang zwischen dem Molekulargewicht linearer Kettenmolekeln und der Viskositätszahl von Lösungen dieser Molekeln untersucht. Die Meßergebnisse können bei Molekulargewichten unter etwa 4000 g/Mol nicht mehr durch die Beziehung $[\eta] = k \cdot M^a$ mit konstanten Werten für k und a beschrieben werden.

Die Abweichung von dieser Gleichung kann erklärt werden, wenn man mit *Meyerhoff* annimmt, daß sich mit abnehmendem Molekulargewicht nicht nur die Größe, sondern auch die Form der gelösten Molekeln ändert. Die Form einer gelösten Molekel – beschrieben durch das Achsenverhältnis eines dem Knäuel äquivalenten Rotationsellipsoids – ändert sich bei kleinen Molekeln umso mehr mit deren Molekulargewicht, je mehr die Drehbarkeit ihrer einzelnen Kettenglieder oder Kettensegmente aus sterischen oder energetischen Gründen eingeschränkt wird. Aus der Abweichung der Meßergebnisse bei kleinen Molekulargewichten von der bei großen Molekulargewichten gültigen Beziehung $[\eta] = k \cdot M^a$ wurde die Behinderung der Drehbarkeit der Kettenglieder für Polyäthylenglykole in verschiedenen Lösungsmitteln berechnet. Polyäthylenglykole besitzen keine Seitenketten und haben in der Kette Sauerstoffatome eingebaut; die Drehbarkeit wird deshalb fast nur durch die Lösungsmittelmolekeln behindert. Die Behinderung der Drehbarkeit nimmt in der Reihenfolge Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dimethylformamid und Wasser zu. Lösungsmittelmolekeln mit Dipolmoment behindern die Drehbarkeit mehr als Molekeln ohne Dipolmoment. Nach den bisherigen Messungen besteht kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Behinderung der Drehbarkeit und derjenigen Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und Gelöstem, welche in die Größe a der obigen Gleichung eingeht.

[VB 753]

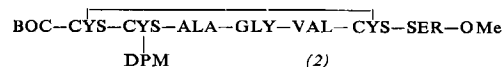
6. Europäisches Peptidsymposium

Athen, 15. – 20. September 1963

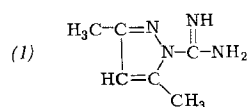
Die Reihe der alljährlichen Treffen europäischer Peptidchemiker (1961 in Moskau; 1962 in Oxford) wurde in diesem Jahr in Athen, dem südlichsten Zentrum der Peptidchemie in Europa, fortgesetzt. Es fanden sich dazu etwa siebzig Spezialisten aus 10 europäischen Ländern sowie einige Gäste aus Israel und den USA ein. Neben 44 Vorträgen [1] war durch *L. Zervas* und Mitarbeiter eine kunsthistorische Führung und ein reichhaltiges geselliges Programm vorbereitet worden.

Ein Höhepunkt der Veranstaltung war der Bericht von *R. Schwyzer* und *P. Sieber*, Basel, über die Synthese des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) mit 39 Aminosäuren in einer Kette. Durch konsequente schrittweise Verlängerung am Amino-Ende wurde das carboxyl-endständige Pentadecapeptid synthetisiert, das dann zusammen mit Bausteinen aus der schon früher beschriebenen Partialsynthese zur Darstellung des vollständigen Hormons diente. Der Erfolg läßt erkennen, daß die mit dem reversiblen Schutz der α - und γ -Carboxyl- und der ϵ -Amino-Gruppen zusammenhängenden Probleme durch die Einführung des tert.-Butyl-Rests grundsätzlich gelöst sind. Ein Teil der Vorträge beschäftigte sich daher mit den anderen trifunktionellen Aminosäuren. Die oft unbefriedigende Regenerierung von Arginin aus Nitroarginin läßt sich nach *M. Iselin*, Basel, glatt bewerkstelligen, wenn man die Hydrierung mit Raney-Nickel als Katalysator ausführt. Andernfalls reagiert die intermediär entstehende N-Nitroso-Verbindung zu einer Vielzahl von Nebenprodukten. Einen anderen Ausweg fand *M. Bodanszky*,

New Brunswick: er führt den späteren Arginin-Rest als N-Phthaloyl-Ornithin in den Peptidverband ein und verwandelt ihn dann nach Abspaltung der Schutzgruppe (3 Äquiv. Hydrazin in Dimethylformamid) mit Hilfe von 1-Guanido-3,5-dimethyl-pyrazol (1) nachträglich in einen Arginin-Rest. Tert.-butyloxycarbonyl-nitroarginin war in den Händen von *E. Wünsch*, München, ein geeignetes Derivat zur Synthese von Peptidhormon-Bruchstücken, ebenso die O-tert.-Butyl-aminosäuren, die man durch Anlagerung der N-Acyl-aminosäure-p-nitro-benzylester an Isobuten und nachträgliche Hydrogenolyse der Estergruppierung erhält. Nach *L. Kisfaludy*, Budapest, eignet sich die p-Chlorbenzyl-Gruppe zur selektiven Blockierung der Hydroxyl-Funktion, da sie durch HBr in Eisessig nicht, dagegen leicht durch Hydrogenolyse abgespalten werden kann. Ihre Einführung ist jedoch nur durch Totalsynthese des entspr. Aminosäure-Derivats möglich. Die Acylierung von Hydroxyaminosäuren mit Acylaminosäuren am Sauerstoff gelingt nach *J. S. Morley*, Alderley Park, am besten mit Dicyclohexyl-carbodiimid in Aceton unter Zusatz von einem Äquiv. Pyridin. Phosphorsäure-Reste an der Hydroxylgruppe des acylierten Serins führen bei der alkalischen Hydrolyse zur Bildung von Oxazolin, wie *C. Zioudrou*, New Haven, berichtete.



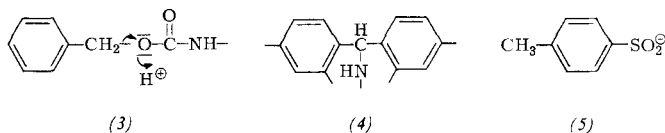
Besondere Aufmerksamkeit verdient, vor allem für die Synthese des Insulins, der selektive Schutz der Mercaptogruppe des Cysteins. Durch Verwendung der Trityl- und der Diphenylmethyl(DPM)-Gruppe gelang der Athener Arbeitsgruppe unter *L. Zervas* die Synthese des Teils der Insulin-A-Kette (2), der den kleinen Disulfid-Ring enthält. *St. Guttmann*, Basel, verwendet die durch Umsatz von Cysteinhydrochlorid mit dem Isocyanat $\text{C}_2\text{H}_5\text{-N=C=O}$ entstehende Thiourethan-Gruppierung zur reversiblen Maskierung der Mercapto-Gruppe. Sie ist stabil gegen Säure und wird durch



[1] Der Wortlaut der Vorträge wird bei Pergamon Press, London, gedruckt, wie das zum erstenmal im Vorjahr der Fall war (Peptides, Proceedings of the 5th European Symposium, Oxford 1962, Pergamon Press 1963).

nucleophile Agentien wie Alkoholat, Hydrazin oder Natrium in flüssigem Ammoniak entfernt. Eine intramolekulare Wanderung der Carbamoyl-Gruppe zum Stickstoff tritt nur beim mehrtägigen Stehen in Lösung ein.

Einige Tagungsteilnehmer beschäftigten sich mit den traditionellen Schutzgruppen an der α -Aminogruppe. So ergab die Diskussion über die Kinetik der Acidolyse von kern-substituierten Carbobenzoxysterne, gemessen von *J. Meienhofer*, Aachen, eine große Wahrscheinlichkeit für den Angriff des Protons am Sauerstoff zwischen Benzyl- und Carbonylgruppe (3). Die Säurelabilität des traditionellen



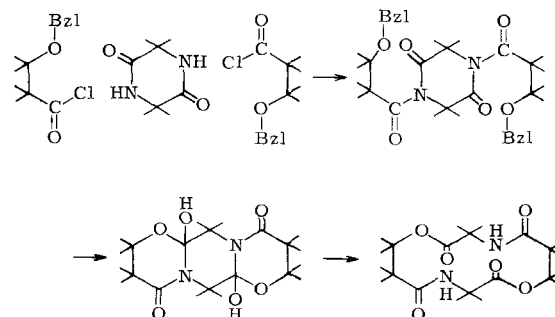
Triphenylmethylrests läßt sich durch methylierte und methoxylierte Benzhydrylgruppen (4) nach *H. D. Law*, London, variieren. *J. Rudinger*, Prag, ermittelte bei erneuter Untersuchung der Abspaltung des Toluolsulfonyl-Rests vom α -Stickstoff mit Natrium in flüssigem Ammoniak, daß nur zwei Äquivalente des Metalls verbraucht werden und die Schutzgruppe als Sulfensäure-Rest (5) abgespalten wird. Vor allem zum nachträglichen Schutz von Amino-Gruppen der Nitrophenylester eignet sich der N - Tritylsulfonyl - Rest ($\text{Ph}_3\text{C-S-NH-CHR-CO-}$), der ebenso wie die o-Nitrophenylsulfonyl-Gruppe durch zwei Äquiv. HCl im organischen Lösungsmittel entfernt werden kann, wurde von *G. C. Stelakatos* aus dem Athener Arbeitskreis berichtet. Nach *J. Pless*, Basel, wird der 2,4,5-Trichlor-phenylsulfonyl-Rest schon durch starke Essigsäure bei 100 °C in wenigen Minuten vom Stickstoff abgespalten.

Da bei der Synthese sehr großer Polypeptide durch die exponentielle Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit und die ungünstigen Löslichkeitsverhältnisse bei den traditionellen Methoden der Peptidverknüpfung zusätzliche Schwierigkeiten auftreten, sucht man nach neuen Wegen. So überprüfte *H. C. Beyerman*, Delft, die schon von *Th. Wieland* und Mitarbeitern für das Imidazol gefundene, die Kupplung beschleunigende Wirkung verschiedener Heterocyclen und ihrer Derivate. Vor allem das in 4-Stellung substituierte Pyrazol bewirkt – allerdings bei mindestens äquimolarem Zusatz – eine Vervielfachung der Aminolysegeschwindigkeit von Cyanmethyl- und sogar Methylestern. Ohne Aktivierung treten die verschiedensten Oligopeptide mit aromatischer Aminosäure am Carboxyl-Ende und einer minimalen Kettenlänge von 4 bis 5 Aminosäuren unter dem katalytischen Einfluß von 1–2 Gew. % Pepsin unter Wasseraustritt zu Polypeptiden zusammen, für die *H. Determann*, Frankfurt/Main, jetzt die Molekulargewichtsverteilung durch Gelchromatographie an Sephadex G-25 ermitteln konnte. *H. N. Rydon*, Exeter, polymerisierte mit 1 Äquiv. Dicyclohexyl-carbodiimid in Dimethylformamid Tetra- und Hexapeptide aus Glycin mit je einem Trifluoracetyl-lysyl- und γ -Methyl-glutamyl-Rest in der Kette. Die alkalische Freisetzung der Seitenketten gelang ohne α - γ -Umlagerung, da sie einem Vorschlag von *V. Bruckner*, Budapest, zufolge unter Zusatz von Kupfersulfat ausgeführt wurde. Bei der Aktivierung von Acylaminosäuren oder Dipeptiden mit Dicyclohexylcarbodiimid bei Abwesenheit der nucleophilen Kupplungskomponente entstehen nach *E. Schnabel*, Aachen, entweder die symmetrischen Anhydride oder in einigen Fällen die Oxazolinone. So gelang ihm z. B. die Isolierung des Azlactons aus Carbobenzoxy-glycyl-L-phenylalanin, das sich unter weitgehendem Erhalt der optischen Konfiguration mit Glycinäthylester zum Tripeptid umsetzen läßt. Diese Tatsache spricht aber nicht gegen die Beteiligung von Oxazolinonen an der Racemisierung im Verlauf einer Peptidsynthese, da sie bei Anwesenheit von Base tatsächlich schnell racemisch werden. Mit der Frage der optischen Reinheit befaßt sich weiterhin *G. T. Young*, Oxford. Er fand, daß bei der Aufbewahrung des Anhydrids aus Carbobenzoxy-glycyl-L-phenylalanin und Diphenyllessigsäure

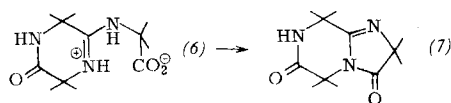
eine zeitabhängige Racemisierung eintritt. Die Reihe der systematischen Nachprüfungen vieler Kupplungsmethoden auf Racemisierung wurde in seinem Laboratorium mit Formyl-L-leucin fortgesetzt, das bei der Aktivierung meist nur wenig Racemat ergab. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen von *E. Taschner*, Danzig, der beim Umsatz von Formyl-L-phenylalanin mit L-Valin-tert.-butylester-hydrochlorid unter Zusatz verschiedener Amine bis zu 50 % Racemisierung fand. Tetrazin-Derivate sind keine Zwischenprodukte der Peptidsynthese über Säureazide; nach *K. Jost*, Prag, kann man die optische Reinheit der Syntheseprodukte nicht damit erklären, wie es früher vorgeschlagen worden ist. *F. Weygand* und *A. Prox*, München, ermitteln den Racemisierungsgrad durch Partialhydrolyse von Tripeptiden und gaschromatographische Analyse der diastereomeren Dipeptide. Mit dieser Technik prüften sie alle wesentlichen Kupplungsmethoden, u. a. konnten sie auch den alten Befund bestätigen, daß gelegentlich die optische Reinheit der dem aktivierten Carboxylende benachbarten Aminosäure in Mitleidenschaft gezogen wird. Es sind ebenfalls sterische Verhältnisse, die bei der Synthese von Modellschubstanzen für die Amanita-Toxine eine Rolle spielen. *Th. Wieland*, Frankfurt/Main, berichtete nach einem Überblick über die Peptidcyclisierung von Schwierigkeiten bei der Darstellung dieser bicyclischen Heptapeptide mit Thioätherbrücke. Immerhin ist es *O. Zipp* in seinem Laboratorium gelungen, nach Einwirkung von Äthoxyacetylen auf ein doppeltes Thioäther-Zwitterion und konsequenter Anwendung moderner chromatographischer Trennmethode ein solches Phalloidin-Modell zu isolieren. Es besitzt keine Toxizität, was damit erklärt wird, daß einige Aminosäuren nicht die des Naturstoffs sind.

Wie empfindlich die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirkung auch bei den Peptidhormonen sind, zeigten sechs Referate über Analoga, die sich von den natürlichen Peptiden durch Austausch einer oder mehrerer Aminosäuren unterscheiden. *R. A. Boissonnas*, Basel, sprach über Hypophysenhinterlappen-Hormone, *J. Rudinger* sowie *S. Drabarack*, Warschau und *I. Photaki*, Athen, speziell über Oxytocine, *K. E. Th. Kerling*, Leiden, über Angiotensine und *E. Schröder*, Berlin, über Bradykinine. Aus dem Inhalt der Vorträge und aus der Diskussion ergibt sich: 1. Die natürlichen Hormone haben die optimale Aminosäure-Zusammensetzung. 2. Kleinste Veränderungen (z. B. Tyrosin \rightarrow p-Methylphenylalanin) führen zu erheblichen Aktivitätsverlusten. 3. In verschiedenen Positionen der Peptidketten wirken sich Veränderungen verschieden stark aus. 4. Die Abnahme der biologischen Aktivität verläuft nicht für alle Wirkungen parallel. 5. Das experimentelle Material läßt trotz seiner Vielseitigkeit noch keine Rückschlüsse auf die Receptor-Systeme zu.

Bei den Eniainen wurden von *R. O. Studer*, Basel, und *M. M. Shemyakin*, Moskau, Zusammenhänge zwischen Konfiguration der Bausteine, Ringgröße und antibiotischer Wirksamkeit untersucht; auch hier stellt man fest, daß die Naturprodukte sich durch die größte Aktivität auszeichnen. Die Synthese von Cyclodepsipeptiden durch Acylierung des Stickstoffs von Dioxopiperazinen mit β -Benzyloxy-acylchloriden (in Toluol bei 110 °C), Freisetzung der Hydroxyl-Gruppe durch Hydrogenolyse und zweifache Umlagerung beschrieb *M. M. Shemyakin*, z. B.:

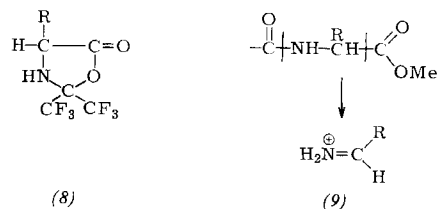


Diese Inkorporierung läßt sich auch zur Synthese von linearen Depsipeptiden heranziehen. Im Verlauf dieser Synthesen scheint wie in den Ergot-Alkaloiden die Cyclol-Struktur gesichert zu sein, während G. W. Kenner, Liverpool, für das erste Reaktionsprodukt des Oxazolons aus dem α -Aminoisobuttersäure-Tripeptid die im Vorjahr aufgestellte Cyclol-Struktur durch die eines Amidins (6) ersetzte, das durch Angriff der endständigen Aminogruppe auf die C=N-Doppelbindung des Oxazolons entsteht. Es spaltet dann Wasser zu dem Imidazol (7) ab.



Acht Referate hatten analytische Probleme der Peptidchemie zum Inhalt. B. Witkop, Bethesda, berichtete von der Weiterentwicklung chemischer Methoden zur Sequenzanalyse von Peptiden und Proteinen sowie ihrer Anwendung z. B. bei der Strukturermittlung des Gramicidin A, eines äußerst lipophilen Peptids. Zu den Aminosäure-Resten mit einer Doppelbindung in günstiger Position zur Peptidbindung gehört auch das Histidin; so gelang A. Patchornik, Rehovoth, die oxydative Spaltung von Histidyl-Peptidbindungen mit N-Bromsuccinimid in Eisessig-Wasser bei 65 % Ausbeute. E. Scoffone, Padua, schlug vor, die Sangersche Oxydation der Disulfid-Brücken mit Perameisensäure durch eine Ozonisierung in Essigsäure zu ersetzen. Neben hervorragenden Ausbeuten an Cysteinsäure und Methionin-sulfoxyd erhält man 70 % des Tryptophans im Peptid-Verband als Kynurenin, welches dann stabil gegen Totalhydrolyse mit Säure ist. Nachteilig ist die gleichzeitige Oxydation der Tyrosin-Seitenkette, die aber durch Zusatz von Phenol herabgesetzt werden kann. Synthetische Polypeptide (z. B. Bradykinin oder Angiotensin) eignen sich nach H. Zuber, Basel, wesentlich besser zur Reinheitsprüfung der in der analytischen Proteinchemie verwendeten Enzyme als die seither üblichen Aminosäurederivate. E. Lederer, Gif sur Yvette, schilderte die Strukturermittlung von Peptidolipiden und Peptidoglycolipiden, Naturstoffen bakteriellen Ursprungs, die aus Aminosäuren und Fettsäuren, bzw. zusätzlichen Zuckern bestehen. F. Weyand

empfahl die Anwendung der Gaschromatographie auf die analytischen Probleme des Peptidchemikers. Die durch Umsatz der Aminosäuren mit Hexafluoraceton in Dimethylformamid bei 100 °C erhältlichen Oxazolone (8) lassen sich so sehr rasch identifizieren. Durch Partialhydrolyse eines Polypeptids mit 6 N HCl in Eisessig entstehen Dipeptide, die nach Trifluoracetylierung und Veresterung im Gaschromatogramm durch Vergleich identifiziert werden können und Aufschluß über die ursprüngliche Sequenz geben. Ihre Charakterisierung ist auch durch Massenspektroskopie der Pyrolyseprodukte (9) möglich.



L. C. Craig, New York, besitzt in Cellulosemembranen mit wohldefinierter Porengröße ein Werkzeug, um die Molekülgestalt von Polypeptiden in Lösung zu untersuchen. Während bei den meisten Aminosäuren die Diffusionsgeschwindigkeit dem Molekulargewicht entspricht, diffundiert bei gleichem Molekulargewicht z. B. Lysin-Vasopressin 1,6 mal schneller als Oxytocin durch eine solche Membran. Auf Grund ähnlicher Messungen kann man auch für Proteine den Faltungszustand aus dem Diffusionsverhältnis gegenüber kleinen Ionen ermitteln. Es fällt dabei auf, daß das ACTH offenbar sehr viel Raum beansprucht, d. h. weitgehend entfaltet ist.

Die Tagung, bei der außerdem K. Medzihradsky, Budapest, über schrittweise Synthese von Polypeptiden ohne Isolierung der Zwischenprodukte, D. G. Smyth, London, über chemische Reaktionen von N-Äthylmaleinimid, R. Rocchi, Padua, über die Synthese von Peptiden aus der Sequenz der Ribonuclease und E. Bricas, Paris, über unsymmetrische Peptide der Diaminopimelinsäure sprachen, fand mit einem Referat von D. M. Theodoropoulos, Athen, über das Verhalten von synthetischen Phosphopeptiden bei der Gegenstromverteilung ihren Abschluß. [VB 752]

Gesellschaft Deutscher Metallhütten- und Bergleute e. V.

Hauptversammlung vom 4. bis 7. Oktober 1963 in Baden-Baden

Aus den Vorträgen:

Bestimmung des metallischen Zinks in Zinkstäuben und dünnen Zinkschichten

E. Eberius, Duisburg

Der ständig wachsende Bedarf an Zinkstaub bei steigenden Qualitätsansprüchen erfordert eine zuverlässige Methode zur Bestimmung des meist zwischen 94 und 99 % liegenden wertbestimmenden Gehaltes an metallischem Zink. Die Brauchbarkeit der bisher üblichen Verfahren wurde an drei unterschiedlichen Zinkstäuben geprüft, deren Gehalt an metallischem Zink durch Präzisionsbestimmungen der nichtmetallischen Bestandteile ZnO, ZnCO₃, H₂O (mit Karl-Fischer-Lösung) und des unlöslichen Rückstandes ermittelt worden war, sog. Differenzmethode. Aufgespritzte Zinkschichten verschiedener Zusammensetzung und unterschiedlicher korrosiver Beanspruchung von 60 bis 200 μ Dicke wurden ebenso untersucht.

Für die Zinkstaubanalyse erwies sich die Eisen(III)-ammoniumsulfat-Methode – unter Zusatz eines Acetatpuffers – als schnell und genau. Eisen(III)-ammoniumsulfat ohne

Puffer sowie Eisen(III)-sulfat mit und ohne Puffer geben geringe Unterwerte. Die Chromat-Methode gibt um 0,3 bis 0,8 %, die H₂-Methode mit und ohne Kupfer um etwa 2 % zu niedrige Werte bei breiter Streuung.

Dagegen decken sich bei der Untersuchung von Zinkspritzschichten die Ergebnisse der H₂-Methode mit Kupfer, unabhängig von der Schichtdicke, mit denen der Differenzmethode, während Chromat und Eisen(III)-ammoniumsulfat, abhängig von der Schichtdicke, Minderwerte von 3 bis 7 % liefern.

Alkalische Drucklaugung sulfidischer Erze

G. Jangg, Wien (Österreich)

Versuche, bei denen sulfidische Erze mit alkalischen Lösungen unter Druck gelaugt wurden, ergaben, daß an Eisen gebundener Schwefel in Natriumsulfid übergeführt, an Ni, Cu, Pb und Zn gebundener dagegen nicht gelaugt wird. Kupferkies wird in Eisenoxyd und Kupfersulfid gespalten. Sulfosalzbildner gehen ausnahmslos in Lösung. Mitaufschluß von silicatischer Gangart kann durch Zugabe von Ca-Verbindungen zur Laugungslösung verhindert werden; gelöste Kie-