

brauch bequemer zu sein als die Permutations-Nomenklatur. Für offenkettige chirale Verbindungen mit mehreren Chiralitätszentren erfüllt die (R),(S)-Nomenklatur ihren Zweck zufriedenstellend. Hingegen ist die (R),(S)-Nomenklatur für Verbindungen wie (3), für deren Benennung es unseres Wissens keine Alternative zu den Deskriptoren gibt, völlig ungeeignet, da ihre Definitionen Probleme dieser Art gar nicht erfassen. Für Metallkomplexe mit Koordinationszahlen größer als vier ist die Permutations-Nomenklatur ebenfalls die einzig akzeptable Lösung^[45].

Auch bei Molekülen mit einem polycyclischen Gerüst und komplizierter Stereochemie wird die Permutations-Nomenklatur den Alternativen vorzuziehen sein und oft die einzige Möglichkeit bieten, diese Moleküle eindeutig zu beschreiben, wenn man von Stoffklassen wie z. B. den Steroiden absieht, die sich sehr eng an ihre Bezugssysteme anlehnen und Semi-Trivialnomenklaturen haben. Einige der in jüngster Zeit vorgeschlagenen computer-orientierten Nomenklatorsysteme^[46] werden zum Teil topologische Nomenklatur-Systeme genannt; dies bezieht sich auf den Gebrauch der Theorie der Graphen für die Darstellung der chemischen Konstitution.

Da die in unserem Beitrag diskutierten Formalismen offenkundig für die Behandlung der Enantiotopizität^[46], Diastereotopizität^[47] und Prochiralität^[48] geeignet sind, wird auf diese Themen nicht näher eingegangen.

Innerhalb des vorgestellten Denksystems scheint Chiralität nur ein untergeordneter Aspekt der Permutations-Isomerie zu sein. Indes ist Chiralität für die Chemie von universeller Bedeutung und ein Prüfstein für alle Versuche, die Stereochemie theoretisch zu erfassen. Ein Formalismus, der nicht imstande ist, allen Arten

von chemischer Chiralität gerecht zu werden, ist wohl nur sehr begrenzt nützlich. Bei unserem Vorgehen wird das Spiegelbild eines Chiroids nicht als plan gespiegeltes, sondern als irgendein vom Objekt unterscheidbares Spiegelbild wiedergegeben. Der Permutations-Formalismus kann Chiroide der Klassen *a* und *b* nomenklaturmäßig eindeutig charakterisieren.

Die formalistische Betrachtung der Permutationsmöglichkeiten der Liganden an einem pentatopalen Gerüst führte zu einer widerspruchsfreien Beschreibung des Mechanismus der pentatopalen Isomerisierungen. Mit diesem Beispiel und der Diskussion einer neuen Variante der Beschreibung des Ablaufs der Wittig-Reaktion wollen wir die Möglichkeiten solcher Betrachtungsweise aufzeigen.

Schon in früheren Arbeiten wurden topologische Konzeptionen zur Beschreibung von Übergangskomplexen verwendet. Der von Evans^[39] und Dewar^[40] eingeführte Begriff „Isokonjugation“ basiert auf topologischen Vorstellungen und erweist sich als sehr nützlich für das Verständnis von Reaktionsabläufen.

Wir beabsichtigen die Untersuchung der Zusammenhänge weiterer chemischer und biochemischer Umsetzungen mit mathematischen Strukturen. Hydrophobe Wechselwirkungen, Quartärstrukturen von Proteinen, Nucleinsäure-Strukturen und enzymatische Prozesse stellen Probleme, zu deren Lösung logische Strukturen vielversprechend eingesetzt werden können.

Es ist uns ein Bedürfnis, dankbar auf die Mitwirkung von Professor J. Dugundji hinzuweisen, der uns mit vielen Ratschlägen, Anregungen und kritischen Diskussionen gangbare Wege aufzeigte und auch half, Trugschlüsse zu vermeiden. Wir danken Herrn Professor E. Ruch sehr herzlich, der uns in vielen Diskussionen und durch seine Gastvorlesung über Chiralität im Okt./Nov. 1969 in Los Angeles anregte. Wir danken weiterhin den Professoren M. Eigen, F. Hawthorne, K. Kirschner, G. E. A. Segal und W. K. Wilmarth sowie Dr. G. Kaufhold für wertvolle Hinweise, Frau C. Gillespie, Frau A. Marquarding und Frau V. Schneider für ihre Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Eingegangen am 16. April 1970 [A 785]

ZUSCHRIFTEN

4-Isothiocyanato-benzolsulfonsäure als Reagens für einen eindeutigen Peptidabbau nach Edman

Von Christian Birr, Christian Reitel und Theodor Wieland^[*]

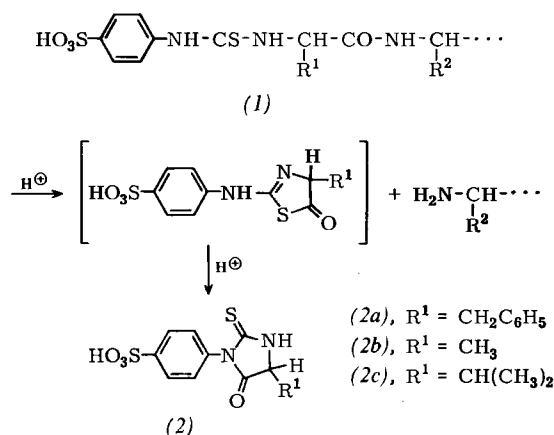
Das von Edman^[1] entwickelte Verfahren zur Sequenzanalyse von Peptiden, bei dem die N-terminale Aminosäure eines Proteins mit Phenylisothiocyanat umgesetzt, als 5-Thiazolion abgespalten und nach Umlagerung zum Thiohydantoinderivat nachgewiesen wird, ist mehrfach modifiziert worden.

Alle Abbauparameter kranken aber an einem gemeinsamen Mangel: Unvollständig abgebaute Peptidanteile werden im nächsten Abbaucyclus wieder erfaßt; dadurch treten bei der Abbaureaktion von Schritt zu Schritt mehrere Thiohydan-

toine nebeneinander auf, so daß es nach einigen Cyclen immer schwieriger und schließlich unmöglich wird, das Haupt-Abbauprodukt in dem Störpegel von Nebenprodukten zu identifizieren. Dies gilt vor allem für monotone Peptidsequenzen.

Wir fanden nun nach einer mit Just^[2] erarbeiteten Anregung, daß die Verwendung von 4-Isothiocyanato-benzolsulfonsäure^[3] einen einfachen Weg zur eindeutigen Identifizierung der Abbauprodukte einer Peptidsequenz ermöglicht. Das bei diesem Edman-Abbau entstandene sulfonierte Phenylthiocarbamoyl-Peptid (1) kann leicht von nicht umgesetzten Peptidanteilen durch Ionenaustauschchromatographie an DEAE-Sephadex (Cl⁻-Form, Durchmesser 1.5 cm, Länge 20 cm) abgetrennt werden. Beim Eindampfen des sauren Säuleneluates wird die N-terminale Aminosäure vom Peptid abge-

spalten und lagert sich sofort zum 4-Sulfo-phenylthiohydantoin (2) um. Das um eine Aminosäure verkürzte Peptid wird wiederum chromatographisch an der DEAE-Sephadex-Säule vom abgespaltenen Aminosäurederivat getrennt und dem nächsten Abbauschritt zugeführt. Das eluierte (2) läßt sich als reine Substanz dünnschichtchromatographisch neben authentischen Vergleichsproben sicher identifizieren.



Wir erprobten die neue Abbauvariante am Tripeptid Phe-Ala-Val, das wir nach Edman^[1] umsetzten. 2 mmol (670.8 mg) Peptid wurden in 25 ml Pyridin/Wasser (1:1) gelöst; mit 1 N NaOH wurde die Lösung am pH-Stat auf pH = 8.7 eingestellt. Bei diesem pH-Wert und 40 °C wurden dem Ansatz 4 mmol (950 mg) Natrium-4-isothiocyanto-benzolsulfonat, gelöst in Pyridin/Wasser (1:1), zugesetzt. Nach 25 min war die Reaktion beendet. Es wurde zweimal mit Benzol extrahiert, die wäßrige Phase mit 1 N HCl neutralisiert und im Vakuum bei 30 °C eingedampft. Das verbleibende Produkt wurde in Wasser gelöst und auf die beschriebene DEAE-Sephadex-Säule gegeben; es wurde mit 0,1 N HCl eluiert. Mit der neutralen Front des Durchlaufs trat bei rascher Tropfenfolge nach ca. 2 min der nicht umgesetzte Anteil des Peptides (< 10 %) aus der Säule aus, während das sulfonierte Thiocarbamoyl-Peptid (1) nach ca. 30 min im sauren Eluat enthalten war. Beim Eindampfen bei 30 °C im Vakuum wurde das Dipeptid Ala-Val abgespalten und gleichzeitig das substituierte Phenylalanin zum 4-Sulfo-phenyl-amino-thiohydantoinderivat (2a) cyclisiert. Die Trennung der Komponenten erfolgte wieder durch Ionenaustauschchromatographie. Der zweite und dritte Abbauschritt wurde mit 0.26 mmol (50 mg) Ala-Val bzw. 25 mg Valin in gleicher Weise durchgeführt und ergab das Alaninderivat (2b) bzw. das Valinderivat (2c). Die authentischen Aminosäurederivate (2a)–(2c) (S-PTH-Derivate) wurden durch Analyse, IR-Spektrum (Carbonylabsorption 1755–1760 cm⁻¹) und UV-Spektren (λ_{max} = 273 nm) sowie durch Dünnschichtchromatographie charakterisiert [2-Butanon/Eisessig/Wasser (20:1:4); (2a): R_f = 0.55; (2b): R_f = 0.40; (2c): R_f = 0.50].

Werden die Abbauschritte nicht unter Sauerstoffausschluß durchgeführt, so bilden sich bei der chromatographischen Trennung aus den Thiohydantoin- zu einem kleinen Teil die Hydantoin-Aminosäurederivate; die Eindeutigkeit der Sequenzanalyse wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt. Diese Art des Abbaus läßt sich mechanisieren.

Eingegangen am 2. Juli 1970 [Z 234]

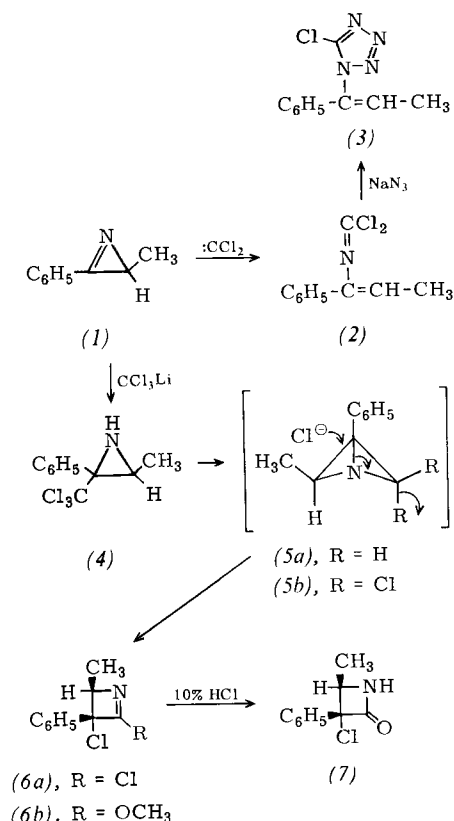
[*] Dr. Chr. Birr, Dipl.-Chem. Chr. Reitel und Prof. Dr. Th. Wieland
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Abteilung Chemie
69 Heidelberg, Jahnstraße 29

[1] P. Edman, Acta chem. scand. 4, 283 (1950); 10, 761 (1956).
[2] Chr. Just, Dissertation, Universität Frankfurt a.M. 1969.
[3] E. Tietze in Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1967, Bd. 10, S. 877.

Reaktionen der Azirine. Synthese und Eigenschaften eines 1-Azetins

Von Alfred Hassner, J. O. Currie jr., A. S. Steinfeld und R. F. Atkinson[*]

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über Azirine^[1] fanden wir, daß die Addition von Dichlorcarben an 3-Methyl-2-phenylazirin (1) nicht zu substituierten Azabicyclobutanen, sondern zu den offenkettigen Produkten (2) führt. Durch schrittweise nucleophile Addition von Trichlormethyl-lithium an (1) und Behandlung mit Base erhielten wir 2,3-Dichlor-*cis*-4-methyl-3-phenyl-1-azetin (6a), vermutlich über das Azabicyclobutan (5b). Bisher sind erst wenig Azetine (2-Alkoxy- und Alkylthio-azetine) bekannt geworden^[2,3].



Das Azirin (1)^[4] ging beim Rückflußerhitzen mit C₆H₅HgCCl₃ als Dichlorcarbenquelle^[6] in 60-proz. Ausbeute in das Dichlormethylenamin (2) über. (2) wird von Natriumazid in das Tetrazol (3) und von wäßrigen Säuren in Propiophenon überführt.

Bei Behandlung mit Trichlormethyl-lithium bei -100 °C liefert (1) dagegen nach Destillation (80 °C/0.5 Torr) *cis*-3-Methyl-2-phenyl-2-trichlormethylaziridin (4) in 75-proz. Ausbeute [IR (ohne Lösungsmittel): ν̃ = 3290 cm⁻¹ (NH); NMR (CCl₄): τ = 2.3–2.8 (5-Phenyl-H/m), 7.10 (1 C–H/q), J = 5.7 Hz, 8.1 (1 N–H/br. s), 9.07 (3-Methyl-H/d), J = 5.7 Hz].

Bei langsamer Zugabe von Kalium-tert.-butanolat zu einer Lösung von (4) in DMSO bildete sich 2,3-Dichlor-*cis*-4-methyl-3-phenyl-1-azetin (6a), das sich durch präparative Dünnschichtchromatographie (PF₂₅₄-Silicagel) mit Chloroform in 51-proz. Ausbeute isolieren ließ. Das ¹H-NMR-Spektrum in CCl₄ zeigt Signale bei τ = 2.62 (5-Phenyl-H/s), 5.58 (1 C–H/q), J = 6.7 Hz, 9.07 (3-Methyl-H/d), J = 6.7 Hz. Die Struktur des isomeren Azabicyclobutans (5b) scheidet auf Grund des ¹³C-NMR- und des ¹H-NMR-Spektrums aus, da (5a), das durch Addition von Dimethylsulfoniummethylid^[7] an (1) dargestellt wurde, die Absorption des endo-Protons bei τ = 8.6 zeigt. Auch Massenspektrum und Elementaranalyse stützen die Struktur (6a). Die starke IR-Bande bei 1580 cm⁻¹ (C=N) entspricht der C=N-Bande in viergliedrigen Ringen.