

## Paulings linksgängige $\alpha$ -Helix

Jack D. Dunitz\*

Genau an seinem 50. Geburtstag, dem 28. Februar 1951, reichte Linus Pauling (Abbildung 1) bei den Proceedings of the United States National Academy of Sciences einen Artikel mit dem Titel „*The Structure of Proteins: Two*

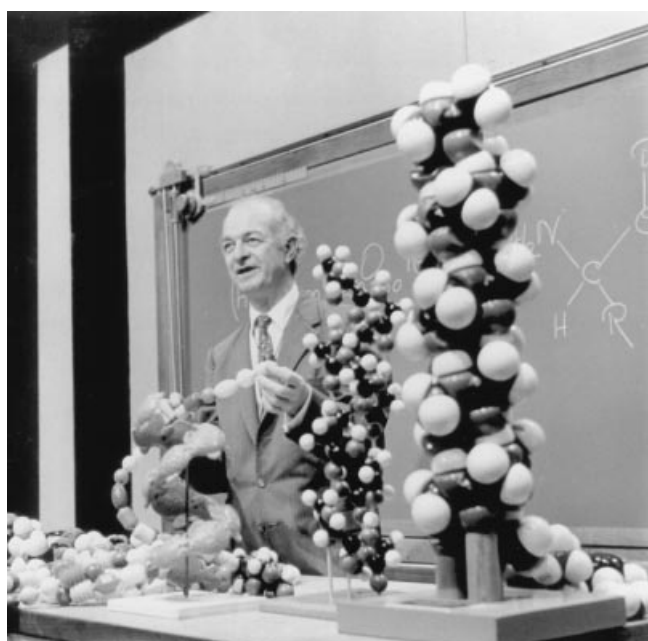


Abbildung 1. Linus Pauling (1901-1994) umgeben von Molekülmodellen (um 1960). Die Aufnahme wurde freundlicherweise von Ava Helen and Linus Pauling Papers, Oregon State University Special Collections, zur Verfügung gestellt.

Hydrogen-Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain“ ein.<sup>[1]</sup> Ein Beitrag, der sicherlich ein Meilenstein in der Wissenschaftsgeschichte des 20. Jahrhunderts ist. Eine der dort vorgeschlagenen Strukturen war die  $\alpha$ -Helix. Ihre Formulierung war der erste und ist noch immer einer der größten Triumphe der theoretischen Entwicklung von Modellen in der Molekularbiologie. Die Formulierung der  $\alpha$ -Helix ist ein Vorläufer für die aktuelle und wichtige Entwicklung von computergestützten Molekülmodellen in der Struk-

turchemie. Heutzutage weiß fast jeder, dass die  $\alpha$ -Helix rechtsgängig ist (wenn der Daumen der rechten Hand entlang der Helixachse zeigt, weisen die übrigen Finger in Richtung der Helixwindung). Stellen Sie sich meine Überraschung vor, als ich vor einigen Monaten bemerkte, dass in der Darstellung in dem Proceedings-Artikel (Abbildung 2) die Helix linksgängig gezeichnet ist! Dies ist kein Versehen, sondern die linksgängige Helicität wurde willkürlich gewählt. Es heißt im Artikel:

„For glycine both the 3.7-residue helix [later named the  $\alpha$ -helix] and the 5.1-residue helix [later named the  $\gamma$ -helix] could occur with either a positive or a negative rotational translation; that is, as either a positive or a negative helix, relative to the positive direction of the helical axis given by the sequence of atoms in the peptide chain. For other amino acids with the L configuration, however, the positive helix and the negative helix would differ in the position of the side chains, and it might well be expected that in each case one sense of the helix would be more stable than the other. An arbitrary assignment of the R groups has been made in the figures.“

Der Text spricht von einer willkürlichen Zuordnung der Reste R, und der zeitgenössische Betrachter wird bemerken, dass die Aminosäurereste mit der in der Natur nicht vorkommenden Konfiguration abgebildet sind. An jedem asymmetrischen Kohlenstoffatom  $C(\alpha)$  sind die  $C(\alpha)$ -N-,  $C(\alpha)$ -C(O)- und  $C(\alpha)$ -C( $\beta$ )-Bindungen im Uhrzeigersinn

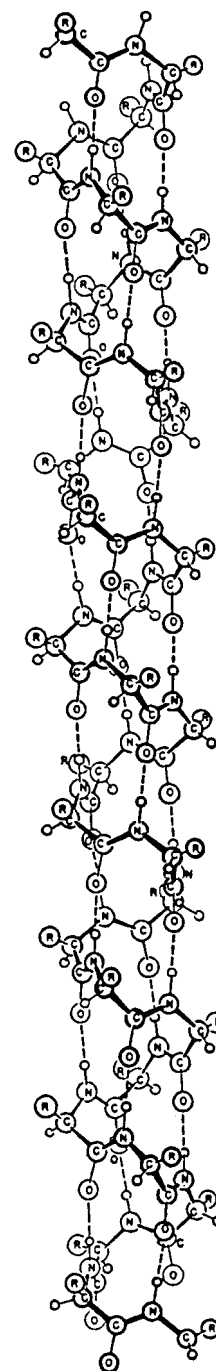


Abbildung 2. Die Helix mit 3.7 Aminosäuremolekülen pro Windung ( $\alpha$ -Helix). Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [1] (Originalabbildung 2).

[\*] Prof. J. D. Dunitz  
Laboratorium für Organische Chemie  
ETH-Hönggerberg, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 411-632-1109  
E-mail: dunitz@org.chem.ethz.ch

angeordnet, wenn man entlang der C( $\alpha$ )-H-Bindung schaut. Bei den natürlichen linksdrehenden L-Aminosäuren ist die Sequenz gegen den Uhrzeigersinn angeordnet.<sup>[2]</sup> Diese „willkürliche Zuordnung der Reste R“ in der Abbildung ist also für die natürlichen Aminosäuren nicht richtig. Pauling legt sich auf die Art der Helicität nicht fest; für eine gegebene Aminosäurekonfiguration werde eine Schraubenrichtung der Helix stabiler als die andere sein, aber er gibt nicht an, welche. Die Zeichnung der  $\alpha$ -Helix beruht also auf zwei willkürlichen Annahmen: die Konfiguration der Seitenketten (falsch) und die relative Orientierung der Seitenketten in der Helix (richtig). Die abgebildete Struktur ist das Spiegelbild der in Proteinen vorkommenden  $\alpha$ -Helix. Zweifellos haben andere dies schon früher bemerkt und möglicherweise eigene Schlüsse gezogen, wie es dazu kam. Die mich interessierende Frage ist: War Pauling nicht bewusst, dass die absolute Konfiguration der natürlichen Aminosäuren mit einem hohen Maß an Sicherheit bereits bekannt war, als er den Beitrag schrieb? Es war gar nicht nötig, eine willkürliche Wahl zu treffen. Oder war er einfach nicht interessiert an der Frage der absoluten Konfiguration?

Das Jahr 2001 ist nicht nur der 50. Geburtstag der  $\alpha$ -Helixstruktur, es ist auch der 50. Geburtstag des Übergangs der Stereochemie von einer relativen auf eine absolute Basis. Diese Leistung wurde in Wissenschaftskreisen durch den Artikel „*Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays*“ allgemein bekannt, der im August 1951 von J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman und A. J. van Bommel von der Universität Utrecht in der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht wurde.<sup>[3]</sup> Im Grunde wurde die gleiche Information von diesen Autoren schon einige Monate vorher in den weniger weit verbreiteten *Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen* publiziert.<sup>[4]</sup> In beiden Beiträgen wird erklärt, wie die absolute Struktur eines chiralen Kristalls mit einem speziellen Röntgenbeugungsexperiment unter Einführung einer Phasenverschiebung in den primären Streuprozess (anomale Streuung) ermittelt werden kann. In beiden Artikeln wurde als erstes Anwendungsbeispiel die absolute Struktur des Anions des kristallinen Doppelsalzes Natriumrubidium(+)-tartrat (Abbildung 3) beschrieben. Als Student hatte ich noch gelernt, dass ein chiraler Kristall und sein Spiegelbild das gleiche Röntgenbeugungsmuster liefern, und dass es deswegen unmöglich sei, die absolute Struktur

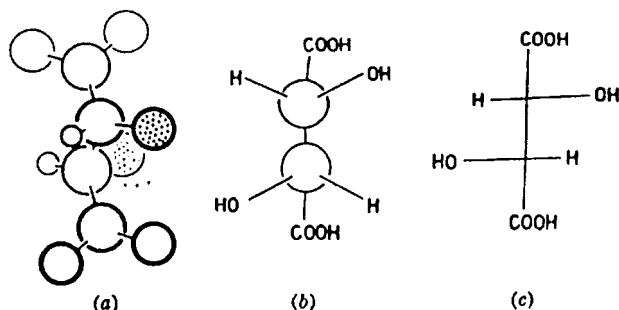


Abbildung 3. Absolute Konfiguration von natürlicher rechtsdrehender Weinsäure. Originalabbildung mit Originalerklärungen: a) As determined by X-rays in sodium rubidium tartrate. b) In normalized configuration by rotating around single bonds. c) In projection. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung aus Lit. [3]. Copyright 1951, Macmillan Magazines Ltd.

eines chiralen Kristalls durch eine Röntgenbeugungsanalyse zu bestimmen. Dennoch gelang das hier! Bis dahin wurden alle stereochemischen Konfigurationen optisch aktiver Substanzen auf einen willkürlich gewählten Standard bezogen. Somit waren die bestimmten Konfigurationen konsistent. Alle Konfigurationen waren sozusagen auf der gleichen Seite des Spiegels, es war nur unklar, ob diese die Realität oder eine spiegelbildliche Welt repräsentierten. Wie sich herausstellte, entsprach die durch Röntgenbeugung bestimmte absolute Konfiguration von rechtsdrehender Weinsäure (Abbildung 3) derjenigen, die mehr als ein halbes Jahrhundert vorher von Emil Fischer willkürlich dafür gewählt worden war.<sup>[5]</sup> Daher war es nicht notwendig, sämtliche stereochemischen Formeln in den Chemielehrbüchern zu revidieren. Ausgehend von der jetzt bekannten Konfiguration der (+)-Weinsäure konnte nun die Konfiguration der natürlich vorkommenden Aminosäuren mit hinreichender Sicherheit bestimmt werden, und zwar als entgegengesetzt zu der in dem  $\alpha$ -Helix-Artikel abgebildeten Konfiguration.<sup>[6]</sup>

Für die Leser, die an den physikalischen Grundlagen der Bestimmung absoluter Strukturen durch anomale Streuung interessiert sind, richtet sich der nächste Absatz, er kann aber auch übersprungen werden. Die ursprüngliche Annahme der Unmöglichkeit der Bestimmung der absoluten Konfiguration einer Kristallstruktur bei einer Kristallstrukturanalyse basierte auf der angenommenen Gültigkeit des Friedel'schen Gesetzes. Dieses besagt, dass das Röntgenbeugungsmuster eines Kristalls zentrosymmetrisch ist, unabhängig davon, ob der Kristall selbst zentrosymmetrisch ist oder nicht. Dieses „Gesetz“ resultierte aus der Vermutung, dass Phasenunterschiede zwischen Wellen, die an unterschiedlichen Punkten in einem Kristall gestreut werden, nur auf dem Weglängenunterschied beruhen, anders gesagt, dass alle intrinsischen Phasenänderungen, die mit dem Streueignis verknüpft sind, für alle Atome im Gitter gleich sind. Dies impliziert, dass Reflexe von entgegengesetzten Kristallflächen entgegengesetzte Phasen aber gleiche Intensitäten aufweisen. Da die Phase selbst nicht beobachtbar ist, wären das Beugungsmuster eines chiralen Kristalls und seines Enantiomorphs nicht unterscheidbar. Diese Grundannahme ist allerdings nicht ganz zutreffend. Wenn die Frequenz der einfallenden Röntgenstrahlung so ist, dass die Strahlung von einem oder mehreren der Elemente im Kristall stark absorbiert wird, erfahren einige der Photonen, die von den Atomen dieser Elemente gestreut werden, ein Phaseninkrement von  $\pi/2$  relativ zu den von anderen Atomen gestreuten Photonen – es scheint dann, als ob die Streuung durch ein stark absorbierendes Atom leicht verzögert wird. Dieses Phänomen wird anomale Streuung genannt, und das Phaseninkrement, das von der Weglänge unabhängig ist, führt zu kleinen Intensitätsunterschieden zwischen Reflexen von entgegengesetzten Kristallflächen  $H(h,k,l)$  und  $-H(\bar{h},\bar{k},\bar{l})$  in einem chiralen Kristall. In Abbildung 4 ist das Diagramm aus dem Originalbeitrag von Johannes M. Bijvoet wiedergegeben. Das anomal streuende Element ist hier Rubidium. Die resultierenden Vektoren  $F = F_{\text{Rb}} + F_{\text{rest}}$  für die  $h,k,l$ - und  $\bar{h},\bar{k},\bar{l}$ -Reflexe haben gleiche Amplituden und entgegengesetzte Phasen. Die Addition des anomalen Beitrags  $\Delta F_{\text{Rb}}^*$  hebt diese Äquivalenz auf, und das Muster der Unterschiede zwischen vielen derartigen

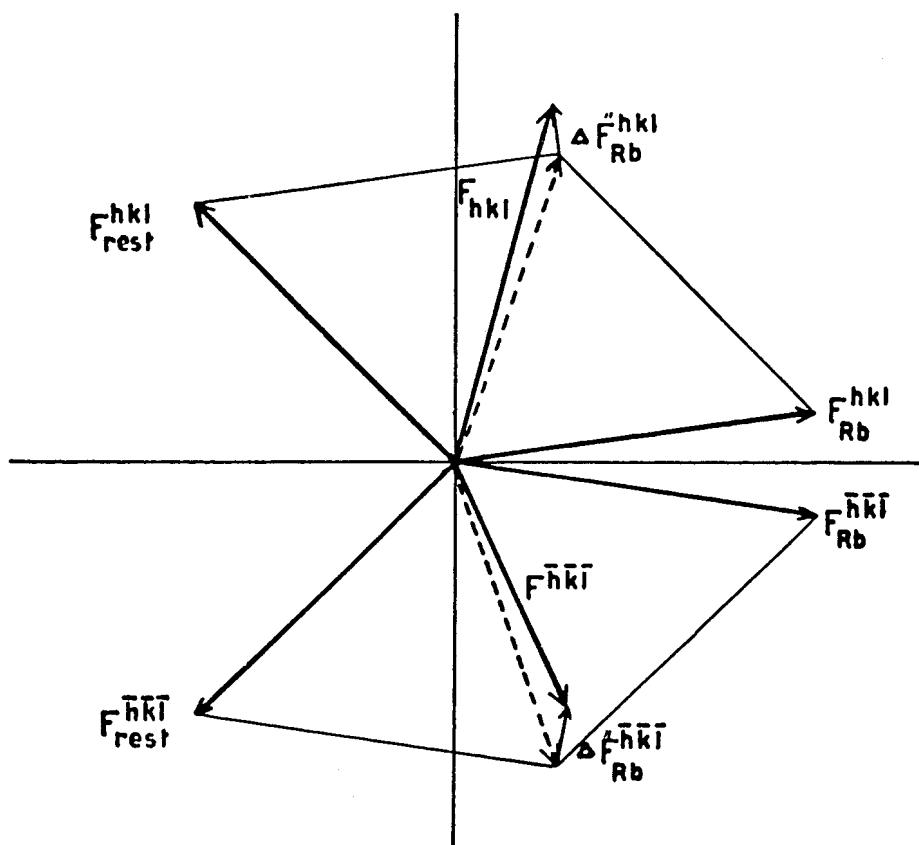


Abbildung 4. Diagramm zur Veranschaulichung der Argumentation am beschriebenen Beispiel Natriumrubidiumtartrat, mit Rubidium als anomal streuendem Element, Originalabbildung aus Lit. [4]. Die Legende lautet: The vectors  $F_{Rb}$  and  $F_{rest}$  are combined for the reflections  $hkl$  and  $h\bar{k}l$  resp. neglecting the imaginary (anomalous) part of the structure factor of  $Rb$ . The resultant (dotted) amplitudes are of equal modulus but opposite phase. The introduction of the term  $\Delta F_{Rb}$  with phase increment  $\pi/2$  in respect to  $F_{Rb}$  is seen to destroy this equality of the resultant modulus.

Paaren zeigt an, ob die Atompositionen in einem rechtsgängigen Koordinatensystem dem Satz  $X_i\{x_i, y_i, z_i\}$  oder  $-X_i\{-x_i, -y_i, -z_i\}$  entsprechen.<sup>[7]</sup> Tatsächlich wurde was von Friedel'sche Gesetz schon 20 Jahre früher widerlegt, was von Coster, Knol und Prins zur Bestimmung des Polaritätssinns von Zinksulfidkristallen genutzt wurde.<sup>[8]</sup> Es war aber Bijvoet (Abbildung 5), der erkannte, dass Polarität mit eindimensionaler Chiralität gleichbedeutend ist, und dass die Bestimmung der absoluten Struktur eines chiralen Kristalls sich nicht prinzipiell von der Bestimmung des Polaritätssinns von Zinksulfid unterscheidet. Jegliche Zweifel, die es am Vorzeichen der Phasenänderung bei der Streuung noch gegeben haben könnte, wurden 20 Jahre später durch die Bestimmung der Polaritätssinns von Zinksulfid mit einer sehr ungewöhnlichen Methode ausgeräumt: der Edelgas-Ionen-Reflexionsmassenspektrometrie von entgegengesetzten Kristallflächen.<sup>[9]</sup> Zusätzlich wurde die absolute Konfiguration der  $\alpha$ -Aminosäuren einige Jahre später sehr elegant auch „chemisch“ durch die Anwendung „maßgeschneiderter“ Additive zur Beeinflussung des Kristallwachstums durch molekulare Erkennung und Absorption auf entgegengesetzten Kristalloberflächen bewiesen.<sup>[10]</sup>

Ich habe mich gefragt, ob Pauling das Ergebnis des Experiments von Bijvoet kannte, als er die linksgängige Helix mit der falschen Konfiguration der Aminosäureseitenketten

zeichnete. Einerseits wurde der Artikel von Pauling sechs Monate vor dem Erscheinen des Beitrags in Nature und vier Wochen vor der Veröffentlichung in den Proceedings eingereicht. Andererseits war das Büro von John G. Kirkwood (Abbildung 6) im California Institute of Technology (Caltech) im gleichen Gang und nur ein paar Schritte von Paulings Büro entfernt. In dieser Zeit beschäftigte sich Kirkwood intensiv mit dem Problem der absoluten Konfiguration, indem er gemessene optische Drehwerte optisch aktiver Verbindungen mit den aus seiner Theorie der optischen Drehkraft auf der Basis von Gruppenpolarisierbarkeiten erhaltenen verglich. Wie ich zeigen werde, war Kirkwood Ende 1950, einige Zeit bevor der  $\alpha$ -Helix-Beitrag eingereicht wurde, über die Arbeit von Bijvoet und ihre Auswirkungen informiert.

Zu dieser Zeit war ich Postdoc am Caltech, und obwohl mein Gedächtnis notorisch schlecht ist, besonders wenn es um Vorgänge vor mehr als 50 Jahren geht, erinnere ich mich genau, dass Kirkwood mich eines Tags in sein Büro rief,



Abbildung 5. Johannes M. Bijvoet (1892-1980). Das Photo wurde im Jahr 1961 von seinem Sohn aufgenommen.

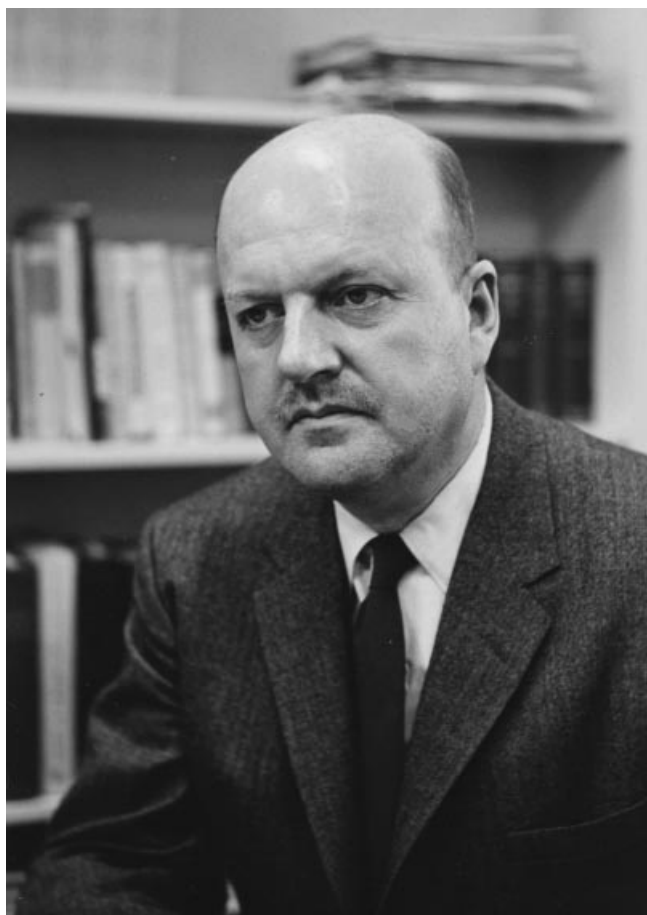


Abbildung 6. John G. Kirkwood (1907–1959), unbekanntes Datum. Die Aufnahme ist aus der Porträtsammlung des Office of Public Affairs, Yale University, Manuscripts and Archives, Yale University Library.

um mir einen Brief zu zeigen, den er von einem holländischen Kristallographen erhalten hatte. Dieser gab an, eine Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration gefunden und diese zur Ermittlung der absoluten Konfiguration von Weinsäure genutzt zu haben. Kirkwood wollte wissen, ob ich ihm erklären könne, wie diese Methode funktioniert. Ich bin sicher, dass das das erste war, was ich jemals über die Möglichkeit gehört hatte, die Röntgenbeugung zur Bestimmung absoluter Konfigurationen einzusetzen. Ich kann mich nicht mehr genau darauf entsinnen, was ich beim Lesen des Briefes und dem Versuch, ihn zu verstehen, dachte, oder was ich zu Kirkwood sagte. Sehr wahrscheinlich war mir klar, dass die Intensitäten der Strahlen, die an entgegengesetzten Kristallflächen gebrochen werden, prinzipiell unterschiedlich sein würden, wenn die Phasenunterschiede von Wellen, die an unterschiedlichen Atomen gestreut werden, nicht alleine durch Weglängenunterschiede (wie in der „normalen“ Röntgenbeugung) hervorgerufen würden. Ein chiraler Kristall würde sich dann von seinem Enantiomorph unterscheiden. Ich bin allerdings ziemlich sicher, dass ich damals nicht in der Lage gewesen wäre, festzustellen, welches Enantiomorph welches Beugungsmuster hervorruft. Das wäre viel zu schwierig für mich gewesen. Es ist eine wirklich komplizierte Sache, man kann leicht durcheinander kommen und z. B. durch einen „trivialen“ Vorzeichenfehler (oder vielmehr eine ungerade

Anzahl solcher Fehler) das falsche Ergebnis erhalten. Glücklicherweise ist es mit der Software in modernen Diffraktometern und Strukturanalyse- und Verfeinerungsprogrammen fast unmöglich, einen Fehler zu machen. Ich habe mich selbst überzeugen können, dass diese Unterhaltung mit Kirkwood 1950 stattgefunden haben muss, auf jeden Fall bevor Bijvoet den Artikel für die Nederlandse Akademie Proceedings schrieb.

Im Juli 1951 reichte Kirkwood einen Beitrag mit dem Titel „*The Absolute Configuration of Optically Active Molecules*“ ein, in dem den Enantiomeren von 2,3-Epoxybutan und 1,2-Dichlorpropan anhand der guten Übereinstimmung zwischen gemessenen und berechneten optischen Drehwerten absolute Konfigurationen zugeordnet wurden.<sup>[11]</sup> Wie das Röntgenbeugungsexperiment bestätigten diese Ergebnisse wieder Fischers willkürliche Zuordnung. Kurz danach berichtete Werner Kuhn über ein ähnliches Resultat.<sup>[12]</sup> Kirkwoods Artikel wurde etwa einen Monat vor der Veröffentlichung von Bijvoets Beitrag in *Nature* eingereicht, in einer Fußnote findet sich aber unter Bezug auf die niederländische Proceedings-Veröffentlichung der Hinweis, dass das Ergebnis in Einklang mit dem durch Röntgenbeugung gewonnenen ist. Umgekehrt besagt eine Fußnote im Proceedings-Beitrag, dass die Autoren Kenntnis von Kirkwoods neuem Berechnungsverfahren der Drehkraft hatten und die Röntgendaten mit der Zuordnung der absoluten Konfiguration übereinstimmen. Es ist daher offensichtlich, dass die Gruppen von Bijvoet in Utrecht und Kirkwood am Caltech in Kontakt miteinander standen und über die Fortschritte schon vor der Einreichung ihrer Manuskripte informiert waren.

Zurück zu Pauling: Zu dem Zeitpunkt, als er die helicalen Polypeptid-Modelle vollendete, war Kirkwood ziemlich sicher über Bijvoets Arbeiten zur absoluten Konfiguration informiert. Auf jeden Fall ist anzunehmen, dass Kirkwood ziemlich zuversichtlich im Hinblick auf die Richtigkeit von Fischers Konfigurationszuordnung war, weil diese durch seine eigenen Forschungen bestätigt worden war.<sup>[13]</sup> Fischers erste Zuordnungen betrafen zwar Kohlenhydrate und verwandte Verbindungen, die konfigurativen Beziehungen zwischen Kohlenhydraten und anderen Verbindungsklassen wie Hydroxysäuren und Aminosäuren waren aber kurz zuvor durch Christopher Ingold und Mitarbeiter ebenfalls mit hinreichender Sicherheit aufgeklärt worden.<sup>[6]</sup> Dies und die Ergebnisse von Bijvoets Experiment legten nahe, dass natürliche linksdrehende Aminosäuren die entgegengesetzte Konfiguration zu der in Paulings Beitrag abgebildeten aufweisen (Abbildung 2).

Entweder wusste Pauling nichts von diesen Entwicklungen, als er den  $\alpha$ -Helix-Beitrag schrieb, oder aber er wusste es, interessierte sich aber nicht dafür. Die erste Möglichkeit würde bedeuten, dass Kirkwood Pauling nichts von Bijvoets Leistung oder seinen eigenen aktuellen Fortschritten bei dem Beweis der Richtigkeit von Fischers Zuordnung und ihren Folgen erzählte, oder jedenfalls Paulings Aufmerksamkeit nicht auf den Umstand lenkte, dass die beim Bau der helicalen Modelle verwendeten Aminosäuren die falsche absolute Konfiguration hatten. Es mag seltsam erscheinen, dass der wissenschaftliche Austausch zwischen Pauling und Kirkwood so gering war, da sie doch im gleichen Gebäude in nahe

beieinander liegenden Büros arbeiteten und viele Interessen teilten (von der Quantenmechanik bis zu den Strukturen und Eigenschaften von Proteinen). Obwohl ich keine Indizien dafür habe, halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass Kirkwood bei Paulings Seminar im biologischen Institut im Herbst 1950, in dem die Ergebnisse seiner Modelluntersuchungen diskutiert wurden, anwesend war. Bemerkte Kirkwood nach der theatralischen Enthüllung von Paulings beiden Spiralstrukturen, dass die Aminosäurebausteine die falsche Konfiguration aufwiesen? Wohl kaum. Zu jener Zeit hatten wahrscheinlich nur Aminosäurespezialisten (und selbst unter ihnen nur die wenigen mit einer Neigung für Stereochemie) dieses Wissen unmittelbar parat.<sup>[14]</sup> Oder wäre es möglich, dass Kirkwood Pauling zu einer Zeit oder auf eine Weise von der Diskrepanz erzählte, die diesen nicht beeindruckte? Aus Unterhaltungen mit Kollegen, die zu dieser Zeit am Caltech arbeiteten, habe ich den Eindruck gewonnen, dass das Verhältnis zwischen den beiden nicht besonders herzlich war – nicht direkt unfreundlich, aber zurückhaltend. Offensichtlich haben sie wenig miteinander kommuniziert.

Ich neige zu der Ansicht, dass Pauling (oder sein Kollege Robert B. Corey), als sie den Beitrag schrieben oder die Modelle bauten, einfach eine der beiden Aminosäurekonfigurationen wählten (zufälligerweise die falsche), um den helicalen Bau zu verdeutlichen, ohne dabei viel über die absolute Konfiguration nachzudenken. Wahrscheinlich waren weder sie noch ihre Mitarbeiter sehr interessiert am Konfigurationsproblem oder den unterschiedlichen zu dieser Zeit aktuellen Konventionen in der organischen Stereochemie. Diese Annahme wird durch den Umstand belegt, dass die Darstellungen der Aminosäurekonfiguration in späteren Pauling-Corey-Veröffentlichungen nicht konsistent sind. In dem Artikel über die helicalen Strukturen von Poly- $\gamma$ -methyl-L-glutamat- und Poly- $\gamma$ -benzyl-L-glutamat-Fasern,<sup>[15]</sup> sind die Aminosäuren mit der korrekten (*S*)-Konfiguration (CIP-System) wiedergegeben, während sie in der Veröffentlichung über flache, blattartige Proteinstrukturen<sup>[16]</sup> (*R*)-Konfiguration aufweisen. Im ersten Beitrag der Reihe<sup>[17]</sup> wiederum sind die Atomkoordinaten der Aminosäurereste in der  $\alpha$ -Helix mit beiden Alternativpositionen für die C( $\beta$ )-Atome angegeben, ohne Hinweis, welche Position dem natürlichen Vorkommen und welche ihrem Spiegelbild entspricht. Gestützt wird meine These ferner durch einen Beitrag von Jerry Donohue aus dem Jahr 1953, in dem vier weitere Polypeptid-Helices beschrieben werden, die alle linksgängig abgebildet sind.<sup>[18]</sup> Die Bilder (und die Tabellen mit Atomkoordinaten) zeigen, dass die Aminosäurereste in dreien davon (*R*)-Konfiguration und im vierten Fall (*S*)-Konfiguration aufweisen. Donohue, in seiner Generation bekannt für seine gedankliche und sprachliche Exaktheit, war an der Frage absoluter Konfigurationen von Aminosäuren offensichtlich nicht interessiert und hielt sie nicht für wichtig. Erst ab Mitte der fünfziger Jahre wurde die  $\alpha$ -Helix durchgängig mit (*S*)-konfigurierten Aminosäuren dargestellt.<sup>[19]</sup> Noch ein weiterer Ausdruck von Paulings geringem Interesse an der Frage absoluter Konfigurationen ist in der dritten Auflage seines Klassikers „The Nature of the Chemical Bond“ enthalten,<sup>[20]</sup> in dem der Eintrag „absolute Konfiguration“ im Index nicht

erhalten ist und der Name „Bijvoet“ nur in Bezug auf seine frühen Strukturbestimmungen einfacher binärer anorganischer Verbindungen wie Quecksilberbromid erwähnt wird.

Scheinbar haben also die Kristallographen am Caltech Bijvoets Bestimmung der absoluten Konfiguration wenig Beachtung geschenkt. Auf der anderen Seite des Atlantiks dagegen kam der Arbeit viel mehr Aufmerksamkeit zuteil. Schon im Jahresbericht 1951 der London Chemical Society nannte Dorothy Hodgkin dieses Ergebnis als die herausragende Leistung der kristallographischen Forschung des Jahres.<sup>[21]</sup> Auch von den Kristallographen im Cavendish Laboratory in Cambridge wurde das Experiment von Bijvoet sofort als Durchbruch für strukturelle Analysen anerkannt. Daniel McG. Brown, dem wir die Erkenntnis von der 3'-5'-Verknüpfung der Nucleinsäuren verdanken, hat mir berichtet, dass die organischen Chemiker in Cambridge schon kurz nach der Veröffentlichung von Bijvoets Ergebnissen wussten, dass die gebräuchliche Konfiguration von D-Zuckern und L-Aminosäuren sich als korrekt erwiesen hatte, und für diese Absicherung sehr dankbar waren. Obwohl die Methode, die das ermöglichte hatte, sicherlich nicht von allen verstanden wurde und die meisten einfach auf ihre Richtigkeit vertrauen mussten, wurde die große Bedeutung weithin anerkannt. Nun war klar, auf welcher Seite des Spiegels man sich befand. Im Unterschied zur Unsicherheit über die richtige Gängigkeit der  $\alpha$ -Helix gab es niemals Zweifel an der Rechtsgängigkeit der DNA-Doppelhelix, die 1953 vorgeschlagen wurde.<sup>[22]</sup> Watson und Crick nutzten beim Bau ihrer Modelle Furbergs „Standardkonfiguration“ der  $\beta$ -D-Deoxyribofuranose-Einheiten und ihrer Substituenten,<sup>[23]</sup> und fanden, dass das Modell nur mit rechtsgängiger Helicität gebaut werden konnte. Furbergs Struktur basierte auf der chemischen Standardkonvention, deren Richtigkeit im Nature-Bertrag implizit angenommen wird,<sup>[22]</sup> in der folgenden, detaillierten Beschreibung der bei der Ableitung der DNA-Struktur gemachten Annahmen<sup>[24]</sup> wird das Experiment von Bijvoet in einer Fußnote erwähnt.

Pauling ließ noch eine weitere Frage unbeantwortet: Selbst wenn die Konfiguration der Aminosäuren in der Helix ermittelt werden könnte, wäre „in each case one sense of the helix (would be) more stable than the other“. Das heißt, selbst wenn die natürlichen Aminosäuren in der Proteinkette die richtige (*S*)-Konfiguration aufweisen, ist es anhand der Modelle nicht ohne weiteres erkennbar, dass die  $\alpha$ -Helix rechts- und nicht linksgängig sein muss. Beide Modelle können gebaut werden und keines von beiden ist offensichtlich falsch. Über die Poly-L-glutamat-Faserstrukturen schreiben Pauling und Corey: „It seems likely that a poly-L-glutamate helix would be more stable with one screw sense (right-handed or left-handed) than the other, and that helices (*sic*) of only one kind are formed in significant number in the process of folding“.<sup>[15]</sup> Sie wagten allerdings keine Aussage dazu, welche Schraubenrichtung bevorzugt sein sollte. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Strukturen ist, dass in einer rechtsgängigen  $\alpha$ -Helix aus (*S*)-konfigurierten Aminosäuren die Richtung jeder C( $\alpha$ )-C( $\beta$ )-Bindung in der Seitenkette eine Komponente in Richtung der N-H-Bindung hat, während in einer linksgängigen Helix die C( $\alpha$ )-C( $\beta$ )-Bindung

in die Richtung der C-O-Doppelbindung weist. Für eine Polyglycinhelix ohne Seitenketten sind die links- und die rechtsgängige Helix exakte Spiegelbilder und haben gleiche Energie. Ein paar Monate nach der Veröffentlichung der Strukturen durch Pauling merkte Huggins an, dass für Aminosäuren mit korrekter absoluter Konfiguration – er wusste bereits von Bijvoets Ergebnis – eine linksgängige Helix zu einem  $C(\beta) \cdots O$ -Abstand von nur 2.64 Å führen würde.<sup>[25]</sup> Daraus schloss er, dass „*levo* polypeptides form right-handed spirals and *dextro* polypeptides left-handed spirals, whichever of these two types of structure is correct“. Die Proteinkette ist natürlich ein laevo-Polypeptid.

Während des folgenden Jahrzehnts wurde die Existenz der  $\alpha$ -Helix als wichtiges Strukturelement von Proteinen allgemein akzeptiert, und es entwickelte sich eine intensive aber kein klares Ergebnis liefernde Diskussion, ob sie linksgängig oder rechtsgängig oder, abhängig von den lokalen Bedingungen, gar als Mischung beider auftritt. Die groben, zu dieser Zeit verfügbaren Energieabschätzungen ließen keine verlässliche Schlussfolgerung zu. Die besten Anhaltspunkte gaben vermutlich die Röntgenbeugungsmuster synthetischer Polypeptidfasern. Für Fasern aus natürlichen, (*S*)-konfigurierten Aminosäuren wurde mit rechtsgängigen Helixmodellen im Allgemeinen eine etwas größere Übereinstimmung mit dem Röntgenbeugungsmuster erhalten, die Unterschiede waren allerdings klein und wenig überzeugend.<sup>[26]</sup> Selbst 1960 war Pauling anscheinend noch nicht in der Lage, eine Entscheidung zwischen beiden Alternativen zu treffen. In der dritten Auflage seines Werks „The Nature of the Chemical Bond“ wird die  $\alpha$ -Helix anhand von Zeichnungen sowohl rechts- als auch linksgängiger Aminosäurestrukturen mit der für die natürlichen Aminosäuren richtigen (*S*)-Konfiguration beschrieben (Lit. [20], Abbildung 12–18, S. 500). Welche Helixform bevorzugt ist, blieb offen – die Frage wurde noch nicht einmal erwähnt.

Dieses Problem wurde allerdings auch erst im gleichen Jahr durch die Strukturanalyse von Myoglobin mit einer Auflösung von 2 Å endgültig beantwortet.<sup>[27]</sup> Bei der ersten Proteinstrukturanalyse mit solch hoher Auflösung fanden John Kendrew und seine Mitarbeiter, dass für viele Abschnitte der Polypeptidkette die beobachtete Elektronendichte gut mit der von Pauling und Corey für eine  $\alpha$ -Helix mit diesen Dimensionen erwartete übereinstimmte.<sup>[17]</sup> Dies war der erste direkte Beweis für das Auftreten von  $\alpha$ -Helices in Proteinen. Ferner waren die  $C(\beta)$ -Atome der Seitenketten stets entgegengesetzt zu den C-O-Doppelbindungen der Hauptkette angeordnet. Wie oben erwähnt, muss dies bei einer rechtsgängigen Helix der Fall sein, wenn die Aminosäurereste die richtige (*S*)-Konfiguration aufweisen.<sup>[28]</sup>

Mit diesen Daten konnte die Elektronendichte des ganzen Myoglobinmoleküls in der richtigen absoluten Konfiguration dargestellt werden. Alle Bereiche der  $\alpha$ -Helix sind demnach rechtsgängig. In Einklang mit dieser Zuordnung steht auch der Befund, dass das Molekül als ganzes die gleiche Gängigkeit wie die vier sehr ähnlichen Untereinheiten des Hämoglobins hat, deren absolute Konfiguration durch anomale Streuung bestimmt worden war.<sup>[29]</sup> Seitdem sind  $\alpha$ -Helices als ubiquitäres Bauelement in zahllosen Proteinen erkannt worden. Sie sind fast immer rechtsgängig, obwohl

gelegentlich kurze Abschnitte (3 bis 5 Monomereinheiten) linksgängiger  $\alpha$ -Helix auftreten.

Ich habe meine Gründe dafür angeführt, dass Pauling um die Mitte des letzten Jahrhunderts am Problem absoluter Konfigurationen (wir würden heute molekulare Chiralität einschließlich Biochiralität sagen) nicht interessiert war. Das ist überraschend im Hinblick auf seine intuitiven und tiefen Einblicke in die Symmetrie komplexer Kristallstrukturen. Wir müssen uns aber bewusst sein, dass der Begriff „Chiralität“ damals in der Chemie noch nicht die Bedeutung hatte wie heute. Zu dieser Zeit wurden wir auch noch nicht überflutet von Konferenzen, Symposien und Zeitschriftenbeiträgen, die sich der Enantiomerentrennung chiraler Arzneien mit Methoden der chiralen Erkennung durch Chiralitätsexperten widmen.<sup>[30]</sup> Richard Marsh, einer der wenigen noch lebenden Kristallographen aus dem „Goldenen Zeitalter“ der Strukturchemie am Caltech, hat mir erklärt, dass die Gruppe damals an Details von Molekülstrukturen (Bindungslängen und -winkeln, interatomaren Abständen etc.) interessiert war, die für eine linksgängige Welt genauso wichtig wie für eine rechtsgängige sind. In der Tat war es besonders die hohe Aufmerksamkeit für solche Details, die es Pauling erlaubte, Molekülmodelle von Polypeptidketten zu bauen, die die strikten Strukturanforderungen erfüllten, die aus solchen Studien resultierten. Den Problemen absoluter Konfiguration wurde wenig oder keine Aufmerksamkeit zuteil, weil es anscheinend keine Notwendigkeit dafür gab. Vielleicht wurden sie sogar als Ablenkung von den aktuellen Fragestellungen gesehen. Manchmal sieht man eben schärfer, wenn man ein Auge schließt.

*Beim Sammeln der Informationen für diesen Beitrag wurde ich sehr durch die Gespräche mit vielen Kollegen unterstützt, insbesondere mit Richard Marsh vom California Institute of Technology, J. Michael McBride an der Yale University, Francis Crick in La Jolla, Kalifornien, Daniel McG. Brown in Cambridge, Kurt Mislow an der Princeton University und Frederik Bos von der Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen.*

- [1] L. Pauling, R. B. Corey, H. R. Branson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, 37, 205–211.
- [2] Im jetzt überall akzeptierten Cahn-Ingold-Prelog(CIP)-System (R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* **1956**, 12, 81–94; R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413–447; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385–415) werden die natürlichen Aminosäuren (Sequenz im Gegenuhrzeigersinn) mit (*S*)-Konfiguration gekennzeichnet (ausgenommen Cystein, bei dem das Schwefelatom am  $\beta$ -Kohlenstoffatom der Seitenkette eine höhere Priorität als das Carbonylsauerstoffatom hat). Aminosäuren mit einer Sequenz im Uhrzeigersinn haben (*R*)-Konfiguration.
- [3] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, 168, 271–272.
- [4] A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, J. M. Bijvoet, *Proc. Konink. Neder. Akad. Wetensch. B* **1951**, 54, 16–19.
- [5] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 1377–1683.
- [6] Die konfigurativen Beziehungen zwischen Kohlenhydraten, Hydroxysäuren und Aminosäuren wurden im Juli 1950 veröffentlicht (P. Brewster, E. D. Hughes, C. K. Ingold, P. A. D. S. Rao, *Nature* **1950**, 166, 178–179), nur ein paar Monate vor der Einreichung der Beiträge von Pauling und Bijvoet. Es ist aber anzunehmen, dass diese Neuigkeit in den Kreisen der Stereochemiker sehr schnell bekannt

- wurde. Kurz danach, im November 1950, wurde der Bedarf an einer selbstkonsistenten Methode zur Beschreibung von Molekülkonfigurationen geäußert: R. S. Cahn, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1950**, 612–622. Die dort vorgeschlagene Sequenzregel ist der Vorläufer der CIP-Spezifikation (Lit. [2]). Obwohl der Beitrag von Cahn und Ingold noch auf der damaligen Konvention von D-Glyceraldehyd als Standard basierte, enthält er die vorausschauende Bemerkung: „Die Zeit wird kommen, in der absolute Konfigurationen mit Sicherheit bestimmt werden können, und das Konzept eines Standards wird redundant werden.“
- [7] In einem rechtsgängigen Koordinatensystem zur Beschreibung der Kristallachsen ist immer klar, welche der beiden entgegengesetzten Ebenen ( $h,k,l$ ) welche ist, es ist nur unbestimmt, welche Chiralität die Atomkoordinaten  $X_i$  oder  $-X_i$  beschreiben. Siehe J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1995**, 51, 588.
- [8] D. Coster, K. S. Knol, J. A. Prins, *Z. Phys.* **1930**, 63, 345–369.
- [9] H. H. Brongersma, P. M. Mul, *Phys. Lett.* **1973**, 19, 217–220.
- [10] L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2075–2077; Z. Berkovitch-Yellin, L. Addadi, M. Idelson, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Nature* **1982**, 296, 27–34.
- [11] W. W. Wood, W. Fickett, J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 561–568.
- [12] W. Kuhn, *Z. Elektrochem.* **1952**, 56, 506–524.
- [13] Fehler sind auch hier möglich! In einer Fußnote von Lit. [7] werden einige Vorzeichenfehler einer früheren Publikation korrigiert (J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* **1937**, 5, 469).
- [14] Ich bin fast sicher, dass ich das zu der Zeit nicht bemerkte! Ich bin vielmehr überzeugt, dass ich damals und noch viele Jahre später nicht in der Lage war, die konventionelle räumliche Anordnung der natürlichen Aminosäuren anzugeben.
- [15] Vergleiche Abbildung 2 und 3 in L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, 37, 241–250.
- [16] Vergleiche Abbildung 3 in L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, 37, 251–261.
- [17] L. Pauling, R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1951**, 37, 235–240.
- [18] J. Donohue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1953**, 39, 470–478.
- [19] Siehe z. B. Abbildung 4 in B. W. Low, J. T. Edsall, *Aspects of Protein Structure in Currents in Biochemical Research* (Hrsg.: D. W. Green), Interscience, New York, **1956**, S. 398.
- [20] L. Pauling, *Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals*, 3. Aufl., Cornell University Press, Ithaca, New York, **1960**.
- [21] D. C. Hodgkin, *Annual Reports on Progress in Chemistry for 1951*, The Chemical Society, London, **1952**, S. 361.
- [22] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737–738.
- [23] S. Furberg, *Acta Chem. Scand.* **1952**, 6, 634–640.
- [24] F. H. C. Crick, J. D. Watson, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1954**, 223, 80–96.
- [25] M. L. Huggins, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3963–3964.
- [26] Siehe z. B. für Poly-L-alanin-Fasern A. Elliot, B. R. Malcolm, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1959**, 249, 30–41.
- [27] J. C. Kendrew, R. E. Dickerson, B. E. Strandberg, R. G. Hart, D. R. Davies, D. C. Phillips, V. C. Shore, *Nature* **1960**, 185, 422–427.
- [28] In der Zwischenzeit war die Richtigkeit der Konfigurationen der natürlichen Aminosäuren, bestimmt anhand der konformativen Beziehungen zu anderen Verbindungsklassen, (Lit. [6]) durch die Kristallstrukturanalyse (unter Anwendung der anomalen Streuung) von L-Leucinehydrobromid bestätigt worden (J. Trommel, J. M. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1954**, 7, 703–710).
- [29] M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. T. North, *Nature* **1960**, 185, 416–421.
- [30] Die Begriffe „chiral“ und „Chiralität“ werden in der Chemie erst seit relativ kurzer Zeit genutzt. Ich hörte beide Anfang der sechziger Jahre, als meine Kollegen in Zürich (Duilio Arigoni, André Dreiding, Albert Eschenmoser, Edgar Heilbronner, Vlado Prelog) unermüdlich stereochemische Konzepte und Begriffe erörterten. Als wir erfuhren, dass Kurt Mislow den Begriff „chiral“, abgeleitet vom griechischen *χειρ*, als in vielen Sprachen geeignetes Synonym für die fast nicht zu übersetzende „Händigkeit“ vorschlug, waren wir begeistert und nutzten dieses Wort bei jeder Gelegenheit. Soweit ich weiß, taucht der Begriff in chemischem Zusammenhang zuerst in K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York, **1965** auf, wurde aber schon von Lord Kelvin, Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, Clay, London, **1904** benutzt. Einzelheiten siehe K. Mislow in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 22 (Hrsg.: S. E. Denmark), Wiley, New York, **1999**, Kap. 1. Nach der Entdeckung des Paritätsbruchs der schwachen Wechselwirkung in der Elementarteilchenphysik wurde die Anwendung des Begriffs „chiral“ auch in Mathematik, Physik, Chemie und im allgemeinen Sprachgebrauch sehr empfohlen L. L. Whyte, *Nature* **1957**, 180, 513; L. L. Whyte, *Nature* **1958**, 182, 198.