

FORTSCHRITTE
DER CHEMIE ORGANISCHER
NATURSTOFFE

PROGRESS IN THE CHEMISTRY
OF ORGANIC NATURAL PRODUCTS

HERAUSGEGEBEN VON · EDITED BY

L. ZECHMEISTER

CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY, PASADENA

SECHSUNDZWANZIGSTER BAND
TWENTY-SIXTH VOLUME

VERFASSEN · AUTHORS

K. BERNAUER · J. W. BUCHLER · R. B. COREY · D. L. DREYER
D. DÜTTING · H. GERLACH · W. HOFHEINZ · H. H. INHOFFEN
P. JÄGER · W. KELLER-SCHIERLEIN · K. LÜBKE · R. E. MARSH
E. SCHRÖDER · G. P. SCHWARTZ · A. C. TRAKATELLIS

MIT 97 ABBILDUNGEN · WITH 97 FIGURES



1968

WIEN · SPRINGER-VERLAG · NEW YORK

ALLE RECHTE VORBEHALTEN
KEIN TEIL DIESES BUCHES DARF OHNE SCHRIFTLICHE GENEHMIGUNG
DES SPRINGER-VERLAGES ÜBERSETZT ODER IN IRGEND EINER FORM
VERVIELFÄLTIGT WERDEN

ALL RIGHTS RESERVED
NO PART OF THIS BOOK MAY BE TRANSLATED OR REPRODUCED IN
ANY FORM WITHOUT WRITTEN PERMISSION FROM SPRINGER-VERLAG

© 1968 BY SPRINGER-VERLAG / WIEN
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1968
LIBRARY OF CONGRESS CATALOG CARD NUMBER AC 39-1015

ISBN-13: 978-3-7091-7135-6 e-ISBN-13: 978-3-7091-7134-9
DOI: 10.1007/978-3-7091-7134-9

Titel Nr. 8233

Inhaltsverzeichnis

Contents

X-Ray Diffraction Studies of Crystalline Amino Acids, Peptides and Proteins. By R. B. COREY and R. E. MARSH, California Institute of Technology, Pasadena, California.....	I
Introduction	2
I. Outline of the X-Ray Method.....	2
II. Crystal Structures of the Amino Acids.....	5
1. Zwitterion Structures	6
2. Hydrogen Bonding.....	6
3. Conformation of Side-Chains	10
III. Crystal Structures of Simple Peptides.....	10
1. Hydrogen Bonding in Peptides	11
2. The Geometry of the Peptide Group	12
3. Conformation of the Peptide Chain.....	13
IV. Crystalline Proteins.....	18
1. Introduction	18
2. Myoglobin	18
3. Hemoglobin	22
4. Lysozyme	26
5. Ribonuclease	29
6. α -Chymotrypsin	32
7. Carboxypeptidase A	34
8. Some Other Proteins.....	35
a. Insulin.....	36
b. Cytochrome <i>c</i>	36
c. Chymotrypsinogen.....	37
d. Papain.....	37
e. Carbonic Anhydrase	38
f. Lactic Dehydrogenase	39
g. β -Lactoglobulin	39
References	40

Synthese von Peptiden und Peptidwirkstoffen. Von E. SCHRÖDER und K. LÜBKE, Schering A. G., Hauptlaboratorium, Müllerstraße 170—172, Berlin 65	48
Abkürzungen	49
Vorwort	50
I. Biologisch aktive Peptide	51
II. Methoden der Peptidsynthese	59
A. Prinzip der Peptidsynthese	59
1. Konventionelle Synthesen	60
a) Fragmentkondensation 60. — b) Schrittweise Kondensation 60	
2. Synthese an fester Phase (Merrifield-Methode)	60
B. Aminosäuren und Blockierung ihrer funktionellen Gruppen	62
C. Bildung der Peptidbindung	69
D. Reinigungsmethoden und Analytik	73
III. Synthese von Peptidwirkstoffen	74
A. Peptidhormone der Hypophyse	74
1. Adrenocorticotropes Hormon	74
Synthese des α^{1-16} -ACTH von HOFMANN et al. 75. — Synthese des α^{1-19} -ACTH von LI et al. 75. — Synthese des α^{1-24} -ACTH von SCHWYZER et al. 76. — Synthesen des natürlichen ACTH 78. — Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 79	
2. Melanocytenstimulierende Hormone	79
α -MSH 79. — β -MSH 81. — Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 81	
3. Oxytocin und Vasopressin	81
Oxytocin 81. — Vasopressine 85. — Beziehungen zwischen Struk- tur und Aktivität 86	
B. Peptidhormone des Intestinaltraktes	87
1. Gastrin	87
Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 90	
2. Sekretin	90
C. Gewebshormone und verwandte Verbindungen	90
1. Angiotensine	90
Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 92	
2. Kinine	92
Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 94	
3. Eledoisin und Physalaemin	95
Eledoisin 95. — Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 96. — Physalaemin 98	
D. Peptidantibiotika	98
1. Gramicidin und verwandte Verbindungen	98
Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 100	
2. Polymyxin B ₁ und verwandte Verbindungen	102
E. Peptidwirkstoffe mit Depsipeptidstruktur	104
Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität 106	
Literaturverzeichnis	107

Insulin, Structure, Synthesis and Biosynthesis of the Hormone. By ANTHONY C. TRAKATELLIS and GERALD P. SCHWARTZ, Division of Biochemistry, Brookhaven National Laboratory, Upton, L. I., New York	120
Abbreviations	121
I. Introduction.....	121
II. Primary Structure of Insulins.....	122
III. Splitting of Insulin and Isolation of the A and B Chains	126
A. Splitting of Insulin with Peroxyacids.....	126
B. Splitting of Insulin by Reduction of its SS Bonds.....	126
C. Splitting of Insulin by Oxidative Sulfitolysis.....	126
IV. Recombination of the Insulin Chains	128
V. Isolation of the Regenerated Hormone from Recombination Mixtures..	131
VI. The Chemical Synthesis of Insulin	132
A. Synthesis of the Insulin Chains	133
1. Synthesis of the A Chain of Insulin.....	133
a. Sheep Insulin A Chain	133
Synthesis of the A ₁₀₋₂₁ dodecapeptide 133. — Synthesis of the A ₅₋₉ Pentapeptide Azide 135. — Synthesis of the A ₁₋₄ Tetra- peptide Azide 135. — Synthesis of the Sheep Insulin A Chain 135	
b. Bovine Insulin A Chain	138
c. Human (Porcine) Insulin A Chain	139
2. Synthesis of the B Chain of Insulin.....	139
a. Sheep (Bovine) Insulin B Chain	139
Synthesis of the B ₁₀₋₃₀ Heneicosapeptide 139. — Final Steps in the Syntheses of the Sheep (Bovine) B Chain 142	
b. Human Insulin B Chain	143
B. Combination of the Synthetic Chains and Isolation of the Synthetic Insulins.....	146
VII. Relation of Structure of Insulin to Biological Activity	149
VIII. Biosynthesis of Insulin	151
References	152
Makrotetrolide. Von W. KELLER-SCHIERLEIN und H. GERLACH, Labo- ratorium für organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich	161
I. Vorkommen und Isolierung	161
II. Die Konstitution des Nonactins	163
III. Die Konstitution der Nonactinhomologen.....	165
IV. Stereochemie der Makrotetrolide	169
1. Konfiguration der Bausteine	170
2. Konfiguration von Nonactin und seinen Homologen	174

V. Massenspektren der Makrotetrolide	177
VI. Biologische Wirkung und elektrochemisches Verhalten	181
Nachtrag	186
Literaturverzeichnis.....	187
Limonoid Bitter Principles. By DAVID L. DREYER, U. S. Dept. of Agriculture, Fruit and Vegetable Chemistry Laboratory, Pasadena, California	190
I. Introduction	191
II. Structure Determination and Chemistry of Limonoids	192
1. Limonin	192
2. Obacunone, Obacunoic Acid, Nomilin, Deacetylnomilin, 7α -Obacunol and Veprisone.....	194
3. Deoxylimonin	196
4. Ichangin	196
5. Limonin Diosphenol (Evodol) and Rutaevin	197
6. Flindissol, Turraeanthin, Aphanamixin and Melianone.....	199
7. Cedrelone, Anthothecol, Havanensin-1,7-diacetate, Havanensin-3,7-diacetate, Havanensin-1,3,7-triacetate, Heudelottin, Hirtin, Deacetylhirtin, Grandifolione, Grandifolione Acetate (Khayanthone), Azadirone, Azadiradione and Epoxyazadiradione	201
8. Gedunin, Dihydrogedunin, 7-Deacetylgedunin, 7-Deacetoxy-7-oxo-gedunin, 7-Deacetoxy-7-oxodihydro- α -gedunol, Khivorin, 3-Deacetylkhivorin, 7-Deacetylkhivorin, 7-Deacetoxy-7-oxokhivorin, 3-Deacetyl-7-deacetoxy-7-oxokhivorin, 11β -Acetoxygedunin, $6\alpha,11\beta$ -Diacetoxygedunin, Niyasin, Entandrophragmin and Utilin	210
9. Andirobin, Deoxyandirobin, Methyl Angolensate, Methyl 6-Hydroxyangolensate and Methyl 6-Acetoxyangolensate.....	216
10. Nimbin, Nimbolide and Salannin.....	219
11. Mexicanolide (Substance B), Carapin, 6-Hydroxycarapin, Swietenolide, Fissinolide, Khayasin, 3β -Dihydromexicanolide, Swietenine, 6-Deoxydestigloylswietenine Acetate and 6-Deoxy- 12β acetoxyswietenine Acetate	223
12. Odoratin and Fraxinellone.....	229
13. Limonoids of Unknown Constitution.....	230
III. Conformational Problems in Limonoids.....	231
IV. Some Biological Properties of Limonoids	232
V. Botanical Distribution and Chemotaxonomy of Limonoids	232
VI. Tables	234
1. Limonoids Occurring in the Meliaceae	234
2. Limonoids Occurring in the Rutaceae	236
3. Protolimonoids Occurring in Rutaceae and Meliaceae	237
4. Limonoids of Unknown Structure	238
References	238

Prooporphin-Alkaloide. Von K. BERNAUER und W. HOFHEINZ, F. Hoffmann-La Roche und Co., Basel	245
I. Einleitung	246
II. Vorkommen der Prooporphin-Alkaloide	247
III. Konstitution und Eigenschaften der Prooporphin-Alkaloide	248
1. Allgemeines	248
2. Cyclohexadienon-Prooporphine	248
a. Allgemeine Eigenschaften 248. — b. D-(+)-Pronuciferin und L-(—)-Pronuciferin 251. — c. D-(+)-Stepharin 251. — d. D-(+)-Glaziovin 252. — e. D-(+)-Crotonosin 253. — f. L-(—)-N-Methylcrotonosin 254. — g. L-(—)-Fugapavin (Mecambrin) 254. — h. L-(—)-Orientalinon 254. — i. L-(—)-Crotsparin 255.	
3. Cyclohexenon-Prooporphine	255
a. L-(+)-Linearisin 255. — b. L-(+)-Amuronin 256. — c. (+)-Dihydroorientalinon 256.	
4. Cyclohexenol-Prooporphine	256
a. L-(+)-Amurolin 256. — b. Alkaloid $C_{18}H_{23}NO_3$ 256.	
5. Cyclohexanol-Prooporphine	258
a. D-(+)-Litsericin 258. — b. L-(—)-Oridin (Oreolin) 258. — c. N-Methyloridin 259.	
IV. Biosynthese der Prooporphin-Alkaloide	260
V. Synthese der Prooporphin-Alkaloide	264
1. Prooporphine durch intramolekulare Phenolkupplung von 7,4'-Dihydroxy-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Weg A)	264
2. Prooporphine durch intramolekulare Phenolkupplung von 7,2'-Dihydroxy-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (Weg B)	264
3. Prooporphine über 2,3,8,8a-Tetrahydrocyclopent[<i>ij</i>]-isochinolin-7(1H)-one (Weg C)	266
VI. Pharmakologische Eigenschaften	269
VII. Tabellen	270
1. Natürliche Prooporphin-Alkaloide 270. — 2. Derivate natürlicher Prooporphin-Alkaloide 275. — 3. Synthetische Prooporphine 278.	
Literaturverzeichnis	279

Chemie der Chlorine und Porphyrine. Von H. H. INHOFFEN, J. W. BUCHLER und P. JÄGER, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule, Braunschweig	284
Einleitung	285
I. Abschluß der Strukturermittlung der Chlorophylle a und b	286
1. Totalsynthese des Chlorophylls a	286
a) Der Grundgedanke	286
b) Die neue Porphyrin-Synthese	287
c) Der Weg vom Porphyrin (15) zum Chlorin e_8 -trimethylester	291
2. Die absolute Konfiguration der Chlorophylle a und b	294
3. Strells Publikation	295

II. Bacteriochlorophyll.....	297
Weitere Chlorophylle	298
III. Porphyrinsynthesen	298
1. Synthese unsymmetrischer Porphyrine.....	298
2. Umbau von Porphyrinen als Abschluß der Synthese natürlicher Porphyrine	301
3. Biosynthese	305
IV. Die Bedeutung physikalischer und quantenchemischer Methoden für die präparative Porphyrinchemie	305
1. Physikalische Methoden.....	305
2. Theoretische Methoden.....	307
V. Additionsreaktionen am aromatischen Porphyrinsystem	308
1. Addition von Wasserstoff	308
a) Allgemeines	308
b) Reduktion peripherer Doppelbindungen	309
Einwirkung von Metallen in protonenhaltigem Milieu 309. — Katalytische Hydrierung 313. — Reduktion mit Metallhydriden 314. — Reduktion mit Hydrazin und Derivaten 314. — Photochemische Reaktionen 315	
c) Reduktion an den Methinbrücken.....	315
Chemische Reduktion 315. — Katalytische Hydrierung 316. — Polarographie und elektrochemische Reduktion 316. — Reduktion in protonenfreien Lösungsmitteln 316. — Reduktion in protonenhaltigen Lösungsmitteln 317. — Photochemische Reduktion 317	
d) Prototrope Umlagerungen	319
e) Dehydrierung	319
2. Addition von Sauerstoff	321
a) Photo-oxidation der Chlorin-phlorine und Folgereaktionen.....	321
b) Hydroxylierung des Porphyrinsystems	324
3. Addition von Kohlenstoff an Porphyrindoppelbindungen	324
VI. Substitutionsreaktionen.....	325
1. Elektrophile Substitution	325
a) Deuterierung	327
b) Halogenierung	327
c) Nitrierung	330
d) Acylierung	330
2. Nucleophiler Angriff	334
VII. Einführung von Oxofunktionen	335
1. Xanthoporphinogene.....	335
2. Hydroxyporphine (Oxophlorine).....	336
3. Geminiporphyrin-ketone	337
VIII. Abwandlung von Seitenketten	338
1. Abwandlung der Vinylgruppe.....	338
a) Entfernung der Vinylgruppe.....	338
b) Reduktion der Vinylgruppe.....	339
c) Oxidation der Vinylgruppe	339

2. Abwandlung der Formylgruppe	340
a) Abspaltung der Formylgruppe	340
b) Reduktion der Formylgruppe	340
3. Reaktionen am isocyclischen Fünfring	340
IX. Zum Einfluß der Zentralmetalle auf chemische Reaktionen des Porphyrin- systems	343
Literaturverzeichnis.....	345

Methoden und Ergebnisse der Sequenzanalyse von Ribonucleinsäuren.

Von DIETER DÜTTING, Max-Planck-Institut für Virusforschung, Molekularbiologische Abteilung, Tübingen

Abkürzungen, Symbole, Definitionen	357
I. Einleitung	358
II. Reinigung von Transfer-RNA's und 5 S-Ribosomaler RNA.....	367
1. Transfer-RNA's	367
2. Ribosomale RNA	370
III. Analyse von Endgruppen und terminalen Sequenzen	371
IV. Vollständige enzymatische Spaltung von Ribonucleinsäuren und Analyse der Oligonucleotide	377
1. Transfer-Ribonucleinsäuren	377
a) Spaltweise der Ribonucleasen 377. — b) Trennung der Spaltpro- dukte 378. — c) Analyse der Oligonucleotide 382.	
2. 5 S-Ribosomale RNA.....	386
a) Trennung der Oligonucleotide 386. — b) Analyse der ³² P-markierten Oligonucleotide 389.	
3. Quantitative Aspekte der vollständigen Spaltungen	391
V. Partielle Spaltung von Ribonucleinsäuren und Analyse der Oligonucleotid- fragmente	392
1. Partielle enzymatische Spaltung von Transfer-Ribonucleinsäuren....	392
a) Partielle Spaltung mit T1-RNase 393. — b) Partielle Spaltung mit Pankreas-RNase 399. — c) 3'-Terminale Oligonucleotide in großen Fragmenten 402. — d) Partielle Spaltung mit der „sauren“ Ribonuclease aus Milz 403.	
2. Sekundärstruktur von Transfer-Ribonucleinsäuren	404
3. Partielle enzymatische Spaltung von 5 S-Ribosomaler und hochmole- kularer RNA.....	406
4. Partielle Spaltung nach chemischer Modifizierung der RNA	408
VI. Schlußbemerkungen	412
Literaturverzeichnis.....	414
Namenverzeichnis. Index of Names.....	422
Sachverzeichnis. Index of Subjects.....	440