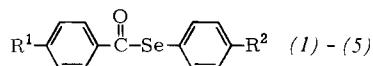


dungsklassen haben unter anderem die Ester aromatischer Carbonsäuren mit Phenolen durch ihre chemische und photochemische Stabilität, niedrige Viskosität und Farblosigkeit Bedeutung erlangt<sup>[3]</sup>. Die entsprechenden Thiolester zeigen häufig einen erweiterten Mesophasenbereich<sup>[4]</sup>.

Bei der Untersuchung photo- und elektronenstoßinduzierter Reaktionen von Thiol-<sup>[5]</sup> und Selenolestern<sup>[1, 6]</sup> haben wir



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausb. [a] [%]	F <sub>p</sub> [°C]	Klärpunkt [°C]	$\nu_{\text{C}=\text{O}}(\text{CHCl}_3)$ [cm <sup>-1</sup> ]
(1)	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	28	60	1685
(2)	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	94	30	1690
(3)	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	OCH <sub>3</sub>	83	40	1685
(4)	OC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	CH <sub>3</sub>	56	49	1675
(5)	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Se-C(O)	CH <sub>3</sub>	55	186	1680

[a] Alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen.

nun die Selenocarbonsäure-Se-arylester (1)–(5) synthetisiert, an denen wir erstmals flüssigkristalline Eigenschaften feststellen konnten. Ihre Carbonylabsorptionen weisen die für diese Verbindungsklasse typische Lage auf<sup>[7]</sup>.

Unter dem Polarisationsmikroskop läßt sich an den neuen Selenolestern (1)–(5) eine nematische Phase beobachten. Bereits diese ersten Beispiele zeichnen sich durch günstige Umwandlungstemperaturen aus, die sich durch Variation der Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> noch verbessern lassen sollten.

#### Arbeitsvorschrift

Nach einer hinsichtlich Schutzgas, Lichtausschluß, Mengenverhältnisse, Reaktionstemperaturen und -zeiten von uns verbesserten Vorschrift<sup>[8]</sup> gibt man unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß (Reinst-Argon) zu einer Lösung von 0.1 mol 4-Methyl- bzw. 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid in 100 ml siedendem Diethylether während 5 min portionsweise 7.1 g (0.09 g-Atom) fein gepulvertes, im Exsiccator über konz. Schwefelsäure getrocknetes Selen. Man kühlt ab, schützt das Reaktionsgefäß durch Umwickeln mit Al-Folie vor Lichtzutritt und tropft während 5 min bei 0 bis 5°C Kolbeninnentemperatur 0.1 mol (für (5) 0.05 mol) Carbonsäurechlorid in 100 ml Ether zu. Man röhrt 5 min nach und arbeitet sofort durch zweimaliges Ausschütteln mit insgesamt 400 ml gesättigter, wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschließend zweimal mit Wasser auf. Die etherische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, bei max. 30°C eingeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Umkristallisation gereinigt: (1) aus Benzin (K<sub>p</sub>=30 bis 70°C)/Ether, (2)–(4) aus Benzin (K<sub>p</sub>=30 bis 70°C) und (5) aus Ether.

Eingegangen am 10. Februar 1977 [Z 679a]

CAS-Registry-Nummern:

- (1): 62029-99-6 / (2): 62067-42-9 / (3): 62030-00-6 / (4): 62030-01-7 / (5): 62030-02-8 / 4-Methoxyphenylbromid: 104-92-7 / 4-Methylbenzolselenol: 37773-23-2 / 4-Methoxybenzolselenol: 37773-20-9 / 4-Methoxybenzoylchlorid: 100-07-2 / 4-Pentylbenzoylchlorid: 49763-65-7 / 4-Heptylbenzoylchlorid: 50606-96-7 / 4-Heptyloxybenzoylchlorid: 70-782-54-5 / Benzoldicarbonyldichlorid: 100-20-9

[1] 3. Mitteilung über Organische Selenverbindungen. – 2. Mitteilung: J. Martens, K. Praefcke, H. Simon, Z. Naturforsch. 31b, 1717 (1976).

[2] G. W. Gray, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 21, 161 (1973); D. Demus, Z. Chem. 15, 1 (1975).

[3] D. Demus in A. R. Kmetz, F. K. von Willisen: Nonemissive Electrooptic Displays. Plenum Press, New York 1975, S. 83.

[4] H. Rheinboldt, F. Berti, G. Cilento, Quimica 3, 140 (1951); Chem. Abstr. 46, 7555d (1952); M. J. S. Dewar, R. M. Riddle, J. Am. Chem. Soc.

97, 6658 (1975); R. M. Reese, C. Maze, E. Oppenheim, Mol. Cryst. Liq. Cryst. 36, 41 (1976); Y. B. Kim, M. Senō, ibid. 36, 293 (1976); J. Krause, L. Pohl, 6th Int. Liq. Cryst. Conf., Kent, Ohio, August 1976.

[5] K. Praefcke, H. Simon, Chem. Ber. 109, 3915 (1976) und dort zitierte frühere Arbeiten sowie noch unveröffentlichte Ergebnisse von K. Praefcke et al.

[6] J. Martens, K. Praefcke, U. Schulze, H. Schwarz, H. Simon, Tetrahedron 32, 2467 (1976).

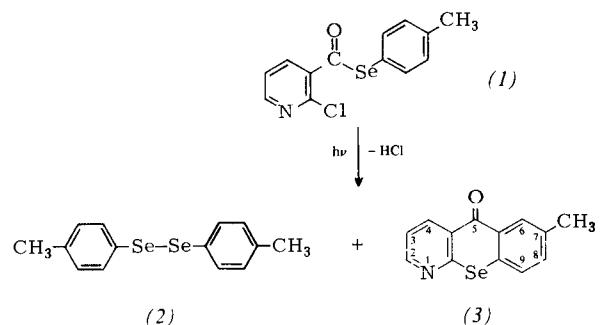
[7] M. Renson, C. Draguet, Bull. Soc. Chim. Belg. 71, 260 (1962); Chem. Abstr. 58, 3347g (1963).

[8] F. Taboury, Ann. Chim. (Paris) (8) 15, 5 (1908); vgl. auch [7].

#### 5H-[1]Benzoselenino[2,3-b]pyridin – ein neues heterocyclisches Ringsystem<sup>[\*\*][1]</sup>

Von Behrouze Pakzad, Klaus Praefcke und Helmut Simon<sup>[\*]</sup>

Aus Thionicotinsäure-S-arylestern entstehen durch Photoumlagerung Azathioxanthone<sup>[2]</sup>. Wir fanden jetzt, daß man durch UV-Bestrahlung<sup>[3]</sup> des isoelektronischen 2-(Chlor)sele-nonicotinsäure-Se-(p-tolyl)esters (1)<sup>[4]</sup> in Benzol unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ein Produktgemisch erhält, aus dem sich durch Säulenchromatographie 57% Di-(p-tolyl)diselenid (2) und 25% 7-Methyl-5H-[1]benzoselenino[2,3-b]pyridin-5-on (3) in dieser Reihenfolge isolieren lassen.



Die Verbindung (3) ist gelb und schmilzt bei 128 bis 130°C. Die angegebene Struktur entspricht den spektroskopischen Daten: IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{C}=\text{O}}=1630\text{ cm}^{-1}$ ; MS (verdampft bei Raumtemperatur; korrekte Massenfeinbestimmungen liegen für folgende Signale vor): m/e = 275 (100%, M<sup>+</sup>, C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NOSe), 247 (22%, C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NSe), 195 (16%, C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO), 167 (32%, C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta=8.84$  (4-H, dd,  $J_1 \approx 8$ ,  $J_2 \approx 2$  Hz), 8.69 (2-H, dd,  $J_1 \approx 4.7$ ,  $J_2 \approx 2$  Hz), 8.48 (6-H, breites s, Halblinienbreite 4 Hz), 7.21 bis 7.63 (3-H, 8-H, 9-H, m), 2.46 ppm (CH<sub>3</sub>, s).

Das heterocyclische Ringsystem des Ketons (3) war bisher nicht bekannt.

Eingegangen am 18. Februar 1977 [Z 679b]

[\*] Prof. Dr. K. Praefcke, Dipl.-Ing. B. Pakzad, Dr. H. Simon  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

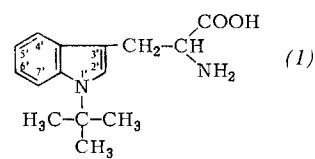
[\*\*] Wir danken der Technischen Universität Berlin für Mittel aus dem Forschungsprojektschwerpunkt „Präparative Organische Photochemie“ (FPS 5/3).

- [1] 4. Mitteilung über Organische Selenverbindungen [zugleich 16. Mitteilung über Organische Photochemie]. – 3. Mitteilung: G. Heppke, J. Martens, K. Praefcke, H. Simon, Angew. Chem. 89, 328 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, Nr. 5 (1977) [15. Mitteilung: C. Bak, K. Praefcke, K. A. Muszkat, M. Weinstein, Z. Naturforsch. 32b (1977), im Druck].
- [2] G. Buchholz, J. Martens, K. Praefcke, Angew. Chem. 86, 562 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 550 (1974).
- [3] Ca. 40 h (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie) in wasserfreiem Benzol nach Spülen mit Reinst-Stickstoff, stationäre N<sub>2</sub>-Atmosphäre, Philips-Quecksilberhochdruckbrenner HPK 125 W (Quarzglas) bei 20°C, 0.005 mol in 1 Liter. Nach Einengen im Vakuum (Rotavapor) bei 35 bis 40°C Wasserbadtemperatur wird der Rückstand an 200 g Kieselgel (φ 0.15 bis 0.30 mm) chromatographiert: Elution von (2) mit 3 Liter Benzin (K<sub>p</sub> = 30 bis 70°C) und anschließend von (3) mit 3 Liter Benzin (K<sub>p</sub> = 30 bis 70°C)/Aceton (10:1).
- [4] Dargestellt mit 18% Ausbeute nach [1]. [Farblose Kristalle aus Benzin (K<sub>p</sub> = 30 bis 70°C)/Ether]. F<sub>p</sub> = 151 bis 153°C, IR (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>C=O</sub> = 1680 cm<sup>-1</sup>; Massenfeinbestimmung des MS-Molekülsignals (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>CINOSe, Intensität: 3%): ber. 310.9616, gef. 310.9652 amu, bezogen auf das Isotop <sup>80</sup>Se.

## Nebenreaktionen in der Peptidsynthese: *tert*-Butylierung des Tryptophans

Von Erich Wünsch, Ernst Jaeger, Lajos Kisfaludy und Miklos Löw\*

Indol und seine Derivate sind bekanntlich sehr reaktionsfähig. Die Aminosäure Tryptophan enthält eine Indol-Seitenkette und schleust somit eine relativ reaktionsfähige Gruppierung in den Sequenzverband ein. Indol-bedingte Nebenreaktionen sind in peptidchemischen Arbeiten beschrieben und auch vermutet worden; letztlich auch unter den Bedingungen der acidolytischen Entfernung von Schutzgruppen an synthetischen Peptid-Derivaten. Alakhov et al.<sup>[11]</sup> haben eine solche Nebenreaktion, das heißt eine elektrophile Substitution am Indolring, durch massenspektrometrische Untersuchungen an Mischungen von Dipeptid-Derivaten sichtbar gemacht. Art und Umfang dieser Nebenreaktion an der Indol-Seitenkette bei der Peptidsynthese konnten aber bislang nicht nachgewiesen werden.



1972 wurden im Münchener Laboratorium bei der Synthese von Leu<sup>15</sup>-Human-Gastrin I, das zwei Tryptophan-Reste enthält, Veränderungen am Tryptophan festgestellt<sup>[2]</sup>. Später konnte bei der „künstlichen“ Darstellung des nur einen Tryptophan-Rest tragenden Leu<sup>11</sup>-Human-Minigastrin I ein Nebenprodukt mit verändertem Tryptophan isoliert werden<sup>[3]</sup>. Hierbei handelt es sich um ein 10-(*N*<sub>in</sub>-*tert*-Butyl-tryptophan)-11-Leucin-Minigastrin I; nach enzymatischer Verdauung gelang die Isolierung und Charakterisierung von *N*<sub>in</sub>-*tert*-Butyl-tryptophan [*1'-tert*-Butyl-tryptophan; H-Trp(*1'-tBu*)-OH] (1). Daneben wurden noch andere *tert*-butylierte Peptid-Derivate gefunden.

Im Budapester Laboratorium vermutete man bei der ACTH-Synthese ähnliche Substitutionsvorgänge. In einer ein-

[\*] Prof. Dr. E. Wünsch, Dr. E. Jaeger  
Max-Planck-Institut für Biochemie, Abteilung für Peptidchemie  
Schillerstraße 42, D-8000 München 2  
Dr. L. Kisfaludy, Dr. M. Löw  
Forschungslaboratorium der Chemischen Werke Gedeon Richter AG  
H-1475 Budapest X, Pf. 27 (Ungarn)

fachen Modellreaktion wurde Tryptophan relativ drastischen *tert*-Butylierungs-Bedingungen unterworfen; dabei wurden *tert*-Butyl-Gruppen in den Indolring eingeführt. Insbesondere konnte kristallines 2',5',7'-*Tri-tert*-butyl-tryptophan [H-Trp(2',5',7'-*tri-tBu*-OH)] erhalten werden.

Die von beiden Gruppen gemeinsam weitergeführten Arbeiten brachten folgende Ergebnisse:

1. Unterwirft man Tryptophan-Derivate einer *tert*-Butylierungsreaktion, z. B. der Veretherung oder Veresterung mit Isobuten/Säure oder „simulierten“ Demaskierungsreaktionen von *tert*-Butylestern und -ethern mit Trifluoressigsäure, so wird der Indolring je nach den Bedingungen einfach oder mehrfach alkyliert. Die Verwendung von flüssigem HF führt zu außerordentlich hohen Ausbeuten (bis zu 50%) an Alkylierungsprodukten.

2. Anhand der Modellprozesse steht fest, daß als Hauptprodukt der Alkylierung *N*<sub>in</sub>-*tert*-Butyl-tryptophan (1) gebildet wird<sup>[4]</sup>. Dieses wurde unabhängig in beiden Laboratorien in reiner Form erhalten; es war mit dem aus dem Nebenprodukt von synthetischem Leu<sup>11</sup>-Human-Minigastrin I isolierten Tryptophan-Derivat identisch (s. o.). H-Trp(*1'-tBu*)-OH (1) (aus Methanol/Ether): F<sub>p</sub> = 177–178°C (Zers.); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> =  $-31.2 \pm 0.5^\circ$  (c = 1.7; in 80proz. Ethanol); [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> =  $-34.7 \pm 0.5^\circ$ ; (1)·H<sub>2</sub>O (nach Lyophilisieren aus verd. Essigsäure): F<sub>p</sub> = 170–172°C (Zers.); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> =  $-30.4 \pm 0.5^\circ$  (c = 1.7; in 80proz. Ethanol); [α]<sub>546</sub><sup>20</sup> =  $-34.0 \pm 0.5^\circ$ ; <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO/CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O (3:1:1), TMS = 0]: δ = 1.70 ppm [s, 9H, >NC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], kein Indol-NH-Signal [in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]; MS (70eV): m/e = 260 (4%); M<sup>⊕</sup>; 186 (30%); M – 74 → C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 130 (100%); 186 – 56 → C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N – H; m\* = 90.0; IR (KBr): 1220 (ν<sub>C-C</sub>, tBu), 2970 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C-H</sub>, tBu), ν<sub>N-H</sub> (Indol) fehlt; UV (H<sub>2</sub>O): λ<sub>max</sub> = 286 nm (ε = 5640).

3. Neben *N*<sub>in</sub>-*tert*-Butyl-tryptophan (1) entstehen noch weitere Alkylierungsprodukte. Außer 2',5',7'-*Tri-tert*-butyl-tryptophan können 2'-, 3'- (s. u.), 5'- und 7'-*tert*-Butyl-tryptophan sowie das 1',5'-Disubstitutionsprodukt als gesichert gelten. H-Trp(2',5',7'-*tri-tBu*-OH) (aus 50proz. Ethanol): F<sub>p</sub> = 229–230°C (Zers.); [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> =  $+38.8 \pm 0.4^\circ$  (c = 1; in Essigsäure); <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO/CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O (3:1:1), TMS = 0]: δ = 1.40 (s, C-5'-tBu), 1.51 (s, C-2'-tBu), 1.53 ppm (s, C-7'-tBu); MS (70eV): m/e = 372 (3%); M<sup>⊕</sup>; 328 (3%); M – 44, 298 (100%); M – 74 → C<sub>2</sub>H<sub>32</sub>N, 268 (15%); 298 – 2 × 15), 130 (nur 1%); IR (KBr): 2960 (ν<sub>C-H</sub>, tBu), 3520 (ν<sub>N-H</sub>, Indol), 1250 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>C-C</sub>, tBu); UV (0.01 N HCl in 50proz. Ethanol): λ<sub>max</sub> = 274 (ε = 7880), 281–284 Sch, 293 nm Sch.

4. Mit 1'-*tert*-Butyl- (1) und 2',5',7'-*Tri-tert*-butyl-tryptophan wurden Peptide synthetisiert. Dabei entstanden die gleichen Verbindungen wie bei der Behandlung der unsubstituierten Tryptophan-Peptide nach einer der obengenannten *tert*-Butylierungsmethoden.

5. Charakteristisch für die Mono-*N*<sub>in</sub>-*tert*-butylierung des Tryptophans ist ein <sup>1</sup>H-NMR-Singulett bei δ = 1.60 bis 1.72 ppm (innerhalb dieses Bereiches wurden substanz- und lösungsmittelabhängige Unterschiede beobachtet). Durch dieses Signal läßt sich *N*<sub>in</sub>-*tert*-Butyl-tryptophan (1) auch in höheren Oligopeptiden erkennen. Analoges gilt für die anderen *tert*-Butylierungsprodukte: die Singulets liegen bei 2'- und 7'-Substitution zwischen 1.40 und 1.55 ppm (bei gleichzeitigem Vorliegen meist aufgetrennt), bei 5'-Substitution zwischen 1.28 und 1.40 ppm und bei 3'-Substitution (an einem 3H-Indol-Isomer) zwischen 0.92 und 0.98 ppm.

6. Alle diese Ergebnisse wurden an den Modellverbindungen und den Derivaten der freien Aminosäuren massenspektrometrisch sowie IR- und UV-spektroskopisch abgesichert.

Eingegangen am 18. Januar 1977,  
ergänzt am 9. Februar 1977 [Z 680]