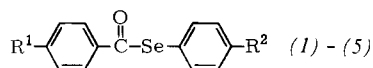


dukungsklassen haben unter anderem die Ester aromatischer Carbonsäuren mit Phenolen durch ihre chemische und photochemische Stabilität, niedrige Viskosität und Farblosigkeit Bedeutung erlangt^[3]. Die entsprechenden Thioester zeigen häufig einen erweiterten Mesophasenbereich^[4].

Bei der Untersuchung photo- und elektronenstoßinduzierter Reaktionen von Thiol-^[5] und Selenolestern^[1,6] haben wir



	R ¹	R ²	Ausb. [a] [%]	Fp [°C]	Klärpunkt [°C]	$\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl ₃) [cm ⁻¹]
(1)	OCH ₃	CH ₃	28	60	58	1685
(2)	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CH ₃	94	30	35	1690
(3)	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	OCH ₃	83	40	56	1685
(4)	OC ₇ H ₁₅	CH ₃	56	49	63	1675
(5)	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ Se—C(O)	CH ₃	55	186	229	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^[7].

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 R¹ und R² noch verbessern lassen sollten.

Arbeitsvorschrift

Nach einer hinsichtlich Schutzgas, Lichtausschluß, Mengenverhältnisse, Reaktionstemperaturen und -zeiten von uns verbesserten Vorschrift^[8] 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 rührt 5 min nach und arbeitet sofort durch zweimaliges Ausschütteln mit insgesamt 400 ml gesättigter, wäßriger NaHCO₃-Lösung und anschließend zweimal mit Wasser auf. Die etherische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, bei max. 30°C eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Umkristallisation gereinigt: (1) aus Benzin (Kp=30 bis 70°C)/Ether, (2)–(4) aus Benzin (Kp=30 bis 70°C) und (5) aus Ether.

Eingegangen am 10. Februar 1977 [Z 679 a]

CAS-Registry-Nummern:

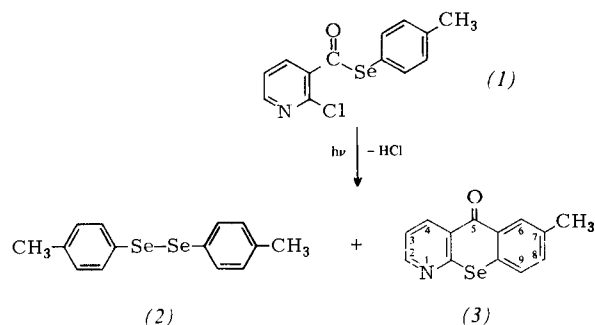
(1): 62029-99-6 / (2): 62067-42-9 / (3): 62030-00-6 / (4): 62030-01-7 / (5): 62030-02-8 / 4-Methoxyphenylbromid: 104-92-7 / 4-Methylbenzoylselenol: 37773-23-2 / 4-Methoxybenzoylselenol: 37773-20-9 / 4-Methoxybenzoylchlorid: 100-07-2 / 4-Pentylbenzoylchlorid: 49763-65-7 / 4-Heptylbenzoylchlorid: 50606-96-7 / 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. 31 b, 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. Dragnet, 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].

5*H*-[1]Benzoselenino[2,3-*b*]pyridin – ein neues heterocyclisches Ringsystem^[**][1]

Von Behrouze Pakzad, Klaus Praefcke und Helmut Simon^[*]

Aus Thionicotinsäure-*S*-arylethern entstehen durch Photoumlagerung Azathioxanthone^[2]. Wir fanden jetzt, daß man durch UV-Bestrahlung^[3] des isoelektronischen 2-(Chlor)selenonicotinsäure-*Se*-(*p*-tolyl)esters (1)^[4] in Benzol unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ein Produktgemisch erhält, aus dem sich durch Säulenchromatographie 57 % Di-(*p*-tolyl)diselenid (2) und 25 % 7-Methyl-5*H*-[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 (CHCl₃): $\nu_{\text{C=O}}$ = 1630 cm⁻¹; MS (verdampft bei Raumtemperatur; korrekte Massenspektrometriebestimmungen liegen für folgende Signale vor): m/e = 275 (100%, M⁺, C₁₃H₉NOSe), 247 (22%, C₁₂H₉NSe), 195 (16%, C₁₃H₉NO), 167 (32%, C₁₂H₉N); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.84 (4-H, dd, $J_o \approx 8$, $J_m \approx 2$ Hz), 8.69 (2-H, dd, $J_o \approx 4.7$, $J_m \approx 2$ 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 (CH₃, s).

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

Eingegangen am 18. Februar 1977 [Z 679 b]

[*] 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

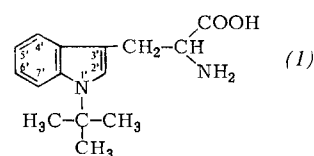
[**] Wir danken der Technischen Universität Berlin für Mittel aus dem Forschungsprojektschwerpunkt „Präparative Organische Photochemie“ (FPS 5/3).

- [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 N₂-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_p=30 bis 70°C) und anschließend von (3) mit 3 Liter Benzin (K_p=30 bis 70°C)/Aceton (10:1).
- [4] Dargestellt mit 18% Ausbeute nach [1]. [Farblose Kristalle aus Benzin (K_p=30 bis 70°C)/Ether], F_p=151 bis 153°C, IR (CHCl₃): $\nu_{C=O}$ =1680 cm⁻¹; Massenfeinbestimmung des MS-Molekülsignals (C₁₃H₁₀ClNOSe, Intensität: 3%): ber. 310,9616, gef. 310,9652 amu, bezogen auf das Isotop ⁸⁰Se.

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

Von Erich Wunsch, 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.^[1] 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 Münchner Laboratorium bei der Synthese von Leu¹⁵-Human-Gastrin I, das zwei Tryptophan-Reste enthält, Veränderungen am Tryptophan festgestellt^[2]. Später konnte bei der „künstlichen“ Darstellung des nur einen Tryptophan-Rest tragenden Leu¹¹-Human-Minigastrins I ein Nebenprodukt mit verändertem Tryptophan isoliert werden^[3]. Hierbei handelt es sich um ein 10-(*N*_{in}-*tert*-Butyl-tryptophan)-11-Leucin-Minigastrin I; nach enzymatischer Verdauung gelang die Isolierung und Charakterisierung von *N*_{in}-*tert*-Butyl-tryptophan [1'-*tert*-Butyl-tryptophan; H-Trp(1'-tBu)-OH] (1). Daneben wurden noch andere *tert*-butylierte Peptid-Derivate gefunden.

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

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*_{in}-*tert*-Butyl-tryptophan (1) gebildet wird^[4]. Dieses wurde unabhängig in beiden Laboratorien in reiner Form erhalten; es war mit dem aus dem Nebenprodukt von synthetischem Leu¹¹-Human-Minigastrin I isolierten Tryptophan-Derivat identisch (s. o.). H-Trp(1'-tBu)-OH (1) (aus Methanol/Ether): F_p=177–178°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -31,2 \pm 0,5^\circ$ ($c=1,7$; in 80proz. Ethanol); $[\alpha]_D^{20} = -34,7 \pm 0,5^\circ$; (1)·H₂O (nach Lyophilisieren aus verd. Essigsäure): F_p=170–172°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -30,4 \pm 0,5^\circ$ ($c=1,7$; in 80proz. Ethanol); $[\alpha]_D^{20} = -34,0 \pm 0,5^\circ$; ¹H-NMR [(CD₃)₂SO/CD₃COOD/D₂O (3:1:1), TMS=0]: $\delta=1,70$ ppm [s, 9H, >NC(CH₃)₃], kein Indol-NH-Signal [in (CD₃)₂SO]; MS (70 eV): $m/e=260$ (4%; M⁺); 186 (30%; M-74→C₉H₇N-C₄H₉), 130 (100%; 186-56→C₉H₇N-H; m⁺=90,0); IR (KBr): 1220 (ν_{C-C} , tBu), 2970 cm⁻¹ (ν_{C-H} , tBu), ν_{N-H} (Indol) fehlt; UV (H₂O): $\lambda_{max}=286$ nm ($\epsilon=5640$).

3. Neben *N*_{in}-*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_p=229–230°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +38,8 \pm 0,4^\circ$ ($c=1$; in Essigsäure); ¹H-NMR [(CD₃)₂SO/CD₃COOD/D₂O (3:1:1), TMS=0]: $\delta=1,40$ (s, C-5'-tBu), 1,51 (s, C-2'-tBu), 1,53 ppm (s, C-7'-tBu); MS (70 eV): $m/e=372$ (3%; M⁺); 328 (3%; M-44), 298 (100%; M-74→C₂₁H₃₂N), 268 (15%; 298-2×15), 130 (nur 1%); IR (KBr): 2960 (ν_{C-H} , tBu), 3520 (ν_{N-H} , Indol), 1250 cm⁻¹ (ν_{C-C} , tBu); UV (0,01 N HCl in 50proz. Ethanol): $\lambda_{max}=274$ ($\epsilon=7880$), 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*_{in}-*tert*-butylierung des Tryptophans ist ein ¹H-NMR-Singulett bei $\delta=1,60$ bis 1,72 ppm (innerhalb dieses Bereiches wurden substanz- und lösungsmittelabhängige Unterschiede beobachtet). Durch dieses Signal läßt sich *N*_{in}-*tert*-Butyl-tryptophan (1) auch in höheren Oligopeptiden erkennen. Analoges gilt für die anderen *tert*-Butylierungsprodukte: die Singulett 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.

[*] Prof. Dr. E. Wunsch, 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)