

Die Silylierung als Hilfsmittel in der organischen Synthese

VON PROF. DR. L. BIRKOFER UND DR. A. RITTER [**]

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT KÖLN

Als Silylierung wird die Einführung eines Triorganosilyl-Restes, speziell der Trimethylsilyl-Gruppe, in organische Verbindungen bezeichnet. Silylierte Aminosäuren eignen sich für Peptidsynthesen, silylierte Zucker für Saccharidsynthesen besonders gut, da die Silylgruppe unter milden Bedingungen leicht abspaltbar ist. – Bei manchen Diaminen wird ein Ringschluß, z. B. mit Phosgen, erst durch Silylierung möglich. – O-Silylierte Lactimäther werden durch Alkylhalogenide in N-Alkyl-Derivate übergeführt. Verbindungen mit stark polarisierter Si–C-Bindung können zu Kettenverlängerungen dienen. Halogenfettsäuresilylester ergeben mit Silbercyanat Lactone. – Das thermisch sehr stabile Trimethylsilylazid reagiert wie Organo-azide. Mit Acetylen-Verbindungen, Trialkyl- oder Triarylphosphinen entstehen silylierte Triazol-Derivate bzw. silylierte Trialkyl- und Triarylphosphinimine, aus denen der Silylrest schonend abgespalten werden kann.

I. Einleitung

1. Zur Methodik der Trimethylsilyl-Substitution
2. Physikalische Eigenschaften siliciumorganischer Verbindungen

II. Reaktionen durch Austausch von Trialkylsilyl-Gruppen

1. Substitution an der Si–N-Bindung von Heterocyclen
2. Zum Ablauf der N-Acylierung
3. Struktur trialkylsilylierter Carbonsäureamide
4. N-Alkylierung O-silylierter Carbonsäureamidfunktionen
5. Zum Ablauf der N-Alkylierung silylierter Lactimäther
6. Substitution an der Si–O-Bindung
7. Zum Ablauf der Cyclisierung
8. Substitution an der Si–C-Bindung

9. Zum Ablauf der Substitution

10. Substitution an silylierten Acetylenen

III. Der Trimethylsilyl-Rest als Elektronenacceptor

1. Thermolyse silylierter Tetrazole
2. Zum Ablauf der Thermolyse

IV. Der Trimethylsilyl-Rest als Schutzgruppe

1. Reaktionen des Trimethylsilylazids
2. Carbamidierungen silylierter Diamine; cyclische Harnstoffe und eine neue Harnsäure-Synthese
3. Darstellung von Trimethylsilyl-alkoxy-Verbindungen und -glucose-Derivaten; Disaccharid-Synthese
4. Peptidsynthesen mit silylierten Aminosäuren und Peptiden

V. Decarbobenzoxylierungen mit Triäthylsilan

VI. Arbeitsvorschriften

1. Einleitung

1. Zur Methodik der Trimethylsilyl-Substitution

Für die Verwendung des Trimethylsilyl-Restes in der organischen Synthese spricht einerseits die gute Zugänglichkeit des Trimethylchlorsilans (3) dank der Müller-Rochow-Synthese [1], andererseits sein relativ geringer Raumbedarf, der Silicium-Eliminierungsreaktionen erleichtert. Prinzipiell lassen sich mit Trimethylchlorsilan OH-, NH- und SH-Funktionen mit oder ohne Chlorwasserstoff-Acceptor silylieren. Zur Herabsetzung der Reaktionstemperaturen, der Umsetzungs-

dauer und zur Erhöhung der Ausbeuten setzt man jedoch zweckmäßigerweise einen halogenwasserstoffbindenden Stoff wie Triäthylamin oder Pyridin hinzu. Bei der Silylierung primärer oder sekundärer Amine empfiehlt sich der Zusatz eines Fremdamins, wenn die Ausgangsamine schwer zugänglich sind, um Verluste durch Bildung ihrer Hydrochloride zu vermeiden.

Bei der Silylierung mit Hexamethyldisilazan (99), die meistens durch Erhitzen unter Rückfluß vorgenommen werden muß, treten außer NH_3 keine Nebenprodukte auf. Hexamethyldisilazan ist zur direkten Trimethylsilyl-Substitution von Aminosäuren, wofür Trimethylchlorsilan nicht verwendet werden kann [2], das Mittel der Wahl [3].

Sehr brauchbar ist N-Trimethylsilyl-acetamid (92), welches OH-Funktionen teilweise schon bei Raumtemperatur quantitativ trimethylsilyliert [4]. Das als Nebenpro-

[*] Die Beiträge der vorangehenden drei Reihen sind gesammelt in drei Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Englische Ausgabe: Academic Press, New York-London.

[**] Z. Zt. Dow Corning Research Fellow, The Pennsylvania State University, University Park, Pa. (USA).

[1] Dt. Pat.-Anm. C 57411 (1952), Erf.: R. Müller; US.-Pat. 2380995 (1945), General Electric, Erf.: E. G. Rochow; Chem. Abstr. 39, 4889 (1945).

[2] F. A. Henglein u. W. Knoch, Makromolekulare Chem. 28, 10 (1958).

[3] L. Birkofer u. A. Ritter, Chem. Ber. 93, 424 (1960).

[4] L. Birkofer, A. Ritter u. F. Bentz, Chem. Ber. 97, 2196 (1964).

dukt anfallende Acetamid läßt sich leicht durch Filtration entfernen.

Da nahezu sämtliche siliciumorganische Verbindungen, soweit sie O-Si-, N-Si- oder S-Si-Bindungen enthalten, mehr oder minder hydrolyseempfindlich sind, muß für Ausschluß von Feuchtigkeit gesorgt werden, beispielsweise in dem Maße wie bei einer Grignard-Reaktion.

Für C-Silylierungen sind im Prinzip bis heute nur zwei allgemeiner anwendbare Methoden erschlossen worden. Man setzt eine Grignard- oder sonstige metallorganische Verbindung mit Trimethylchlorsilan um [5], oder man addiert Silane an ungesättigte Systeme [6].

2. Physikalische Eigenschaften siliciumorganischer Verbindungen

Die hervorstechendste Eigenschaft der hier besprochenen siliciumorganischen Verbindungen ist ihre vorzügliche Löslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln ohne aktiven Wasserstoff. Stoffe, die wegen -OH-, -NH-, -CONH₂-Funktionen usw. nicht in Kohlenwasserstoffen löslich sind, werden nach Austausch ihrer Protonen durch den Trimethylsilyl-Rest spielend darin aufgenommen. Dadurch werden oft Umsetzungen in homogener Phase möglich.

Außerdem ändert sich die Flüchtigkeit organischer Verbindungen durch Trialkylsilylierung entscheidend; viele werden unzersetzt destillierbar [2,4,7,8]. Die Kristallisationsfähigkeit wird allerdings teilweise beträchtlich herabgesetzt.

II. Reaktionen durch Austausch von Trialkylsilyl-Gruppen

1. Substitution an der Si-N-Bindung von Heterocyclen

N-Trialkylsilylierte Heterocyclen werden durch Silylierung der freien Heterocyclen mit Trimethylchlorsilan, Hexamethyldisilazan oder Triäthylaminosilan gewonnen [9]. N-Trimethylsilyl-imidazol (1) (vgl. Abschnitt VI, 1) läßt sich nahezu quantitativ mit Halogen-Derivaten unter Eliminierung von Trimethylchlorsilan (3) umsetzen (siehe Tabelle 1).

N,N'-Thionyl-di-imidazol (10), welches von *Staab* und *Wendel* [11] beschrieben wurde, konnte aus (1) erstmals analysenrein erhalten werden [10].

[5] K. C. Frisch u. R. B. Young, J. Amer. chem. Soc. 74, 4853 (1952); A. D. Petrov u. L. L. Schtschukowskaja, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 86, 551 (1952); Chem. Zbl. 1953, 2103; Chem. Abstr. 47, 12225 (1953).

[6] Siehe C. Eaborn: Organosilicon Compounds. Butterworth, London 1960, S. 45f.

[7] L. Birkofer u. A. Ritter, Angew. Chem. 71, 372 (1959).

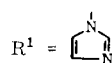
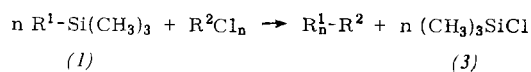
[8] L. Birkofer, H. P. Köhlthau u. A. Ritter, Chem. Ber. 93, 2810 (1960).

[9] L. Birkofer, P. Richter u. A. Ritter, Chem. Ber. 93, 2804 (1960).

[10] L. Birkofer, W. Gilgenberg u. A. Ritter, Angew. Chem. 73, 143 (1961).

[11] H. A. Staab u. K. Wendel, Angew. Chem. 73, 26 (1961).

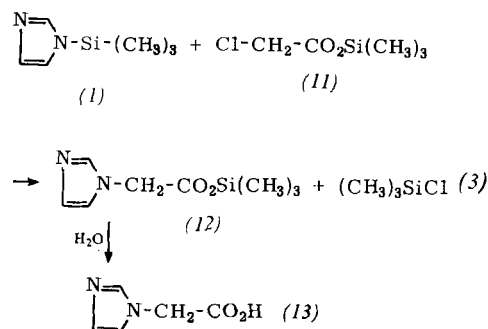
Tabelle 1. Reaktion von N-Trimethylsilyl-imidazol (1) mit Halogen-Derivaten.



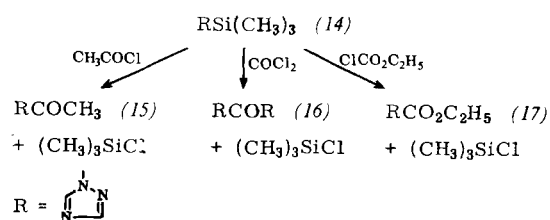
n	R ² Cl _n	R _n ¹ -R ²	Lit.
1	CH ₃ COCl	R ¹ COCH ₃ (2) [*]	[9]
1	H ₅ C ₆ COCl	R ¹ -COC ₆ H ₅ (4)	[9]
1	Cl-CO ₂ C ₂ H ₅	R ¹ -CO ₂ C ₂ H ₅ (5)	[9]
2	COCl ₂	R ¹ CO (6) [**]	[9]
2	SCl ₂	R ¹ S (7)	[9]
3	PCl ₃	R ¹ P (8)	[10]
3	POCl ₃	R ¹ PO (9)	[10]
2	SOCl ₂	R ¹ SO (10)	[10]

[*] Vgl. Abschnitt VI, 2. [**] Vgl. Abschnitt VI, 3.

Die Si-N-Bindung in N-Trimethylsilyl-imidazol (1) ist so reaktionsfähig, daß selbst α-Halogencarbonsäureester (11) [9] damit reagieren, die sich mit freiem Imidazol nicht umsetzen. So bildet sich aus (1) und α-Chloressigsäure-trimethylsilyl-ester N-Imidazolyl-essigsäure-trimethylsilyl-ester (12), der mit Wasser quantitativ in N-Imidazolyl-essigsäure (13) [12] übergeht, wobei Trimethylsilanol oder dessen Kondensationsprodukt Hexamethyldisiloxan zusätzlich anfallen.



N-Trimethylsilyl-1.2.4-triazol (14) ergibt analog (1) mit Säurechloriden die acylierten Triazole (15)–(17) [9].



2. Zum Ablauf der N-Acylierung

Die N-Trialkylsilyl-Heterocyclen (siehe Tabelle 2) zeigten bei der Acylierung sehr unterschiedliche Reaktionsbereitschaft. Hieraus kann geschlossen werden, daß die Polarität der Si-N-Bindung bei den einzelnen Substanzen verschieden und diejenige mit der größten Bindungspolarität auch die reaktionsfähigste ist. Vergleichende Kernresonanzmessungen (siehe Tabelle 3) der Methylprotonen am Siliciumatom [13,14] zeigen, daß

[12] Auf sehr kompliziertem Weg dargestellt von A. P. T. Eason u. F. L. Pynean, J. chem. Soc. (London) 1932, 1806.

[13] H. Beumling, Dissertation, Universität Köln, voraussichtlich 1965.

[14] Dr. H. Walz, Leverkusen, sei herzlich für die Aufnahme und Interpretation sämtlicher hier erwähnter NMR-Spektren gedankt.

dessen elektronische Abschirmung von der Aminkomponente abhängt und besonders gering beim N-Trimethylsilyl-1,2,4-triazol (14) und N-Trimethylsilyl-imidazol (1) ist.

Tabelle 2. Reaktion von Heterocyclen mit Hexamethyldisilazan zu N-Trimethylsilyl-Verbindungen.

N-Trimethylsilyl-Verbindung von	Ausb. [%]	Kp [°C/Torr]
Imidazol (1)	85	91/12
Pyrazol	72	153/760
3,5-Dimethylpyrazol	59	73/12
1,2,4-Triazol (14)	81	74/12
Benzimidazol	89	112/0,3
Indazol	79	132/18
Pyrrolidin	72	142/760
Piperidin	42	161/760

Tabelle 3. Chemische Verschiebung δ der Methylprotonen der Trimethylsilyl-Gruppe bei Heterocyclen- und Amin-Derivaten.

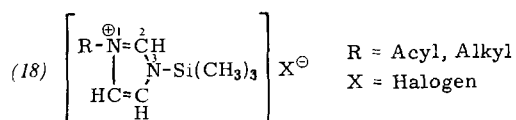
Stammverbindung RH	$\delta_{R-Si(CH_3)_3}$	$\delta_{R-C(CH_3)_3}$	Differenz
Imidazol	-0,38 (1) [*]	-1,46	1,08
Pyrrol	-0,23	-1,40	1,17
Pyrrolidin	$\approx 0,00$	-1,08	$\approx 1,08$
Diäthylamin	$\approx 0,00$	-1,08	$\approx 1,08$
1,2,4-Triazol	-0,40 (14)	-1,47	1,07

[*] Tetramethylsilan als innerer Standard.

Die Verschiebung der Methylprotonen darf als Maß für die Beanspruchung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom der Si-N-Bindung durch das Siliciumatom gelten, wobei wachsende δ -Werte mit geringer werdender Abschirmung parallel gehen.

Die Differenzen der δ -Werte von N-Trimethylsilyl-Verbindungen und analogen tert.-Butyl-Verbindungen sind annähernd konstant. Da der Kohlenstoff nicht zur $d_\pi-p_\pi$ -Bindung fähig ist, sind die unterschiedlichen δ -Werte der tert.-Butyl-Verbindungen lediglich eine Folge des induktiven Effektes des Heterocyclen oder Amins. Die chemischen Verschiebungen der Methylprotonen bei der Silicium-Verbindung werden offenbar durch den hier möglichen Rückbindungs-Effekt [15] reduziert [16]. N-Trimethylsilyl-pyrrol, dessen δ -Wert von -0,23 dem der Verbindungen (1) und (14) am nächsten kommt, läßt sich jedoch weit schlechter acylieren als die Differenzen der δ -Werte vermuten lassen könnten [17].

Die unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der N-Trimethylsilyl-heterocyclen muß somit wenig auf dem Grundzustand, sondern weit mehr auf dem möglichen Übergangszustand während des Acylierungs- oder Alkylierungsschrittes beruhen. Bei (1) und (14) kann eine Onium-Verbindung (18) auftreten, die über eine 1,3-Induktion den Trimethylsilyl-Rest abzustoßen vermag.



[15] Diskussion dieses Effektes beim Tris-(trimethylsilyl)-amin: K. Hedberg, J. Amer. chem. Soc. 77, 6491 (1955).

[16] Prof. R. Taft und Prof. R. Bernheim, Pennsylvania State University, sei für eine Diskussion gedankt.

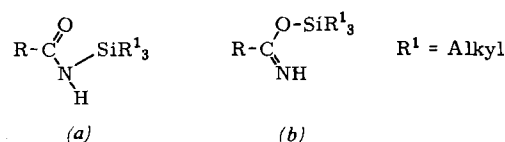
[17] Unveröffentlicht.

Beim N-Trimethylsilyl-pyrrol ist dies nicht möglich. Untersuchungen zur Klärung dieses Sachverhaltes sind im Gange.

3. Struktur trialkylsilylierter Carbonsäureamide

Trialkylsilylierte Carbonsäureamide sind erstmals von Hurwitz und De Benneville [18] beschrieben worden. Die Autoren gehen jedoch nicht auf die Struktur der Verbindungen ein.

Bei der Silylierung eines Carbonsäureamids könnten sich die Verbindungen (a) oder (b) bilden. Da jedoch Carbonsäureamide stark mesomeriestabilisiert sind [19] und sowohl den Stickstoff als auch den Sauerstoff nucleophilem Angriff zugänglich machen [20], konnte damit gerechnet werden, daß mono-trialkylsilylierte Carbonamide die O-Silyl-iminoäther-Struktur (b) anstreben.



Die größere thermodynamische Stabilität der Si-O- gegenüber der Si-N-Bindung [21] würde die O-Substitution der Trialkylsilyl-Gruppe sogar begünstigen. Demgegenüber steht jedoch die bei O-Silyl-iminoäther-Strukturen nicht mehr mögliche Resonanzstabilisierung, von der die N-trialkylsilylierten Carbonamide energetisch profitieren. Die als Chapman-Umlagerung [22] bekannt gewordene, nicht reversible Isomerisierung alkylierter Iminoäther zu N-Alkyl-carbonsäureamiden weist auf die Bedeutung der Amidresonanz als strukturbestimmenden Faktor hin.

Auf Grund der IR- und NMR-Spektren [25] kann über die Substitutionsverhältnisse an silylierten Carbonsäureamiden gesagt werden:

1) Folgende kettenförmige mono-trialkylsilylierte Amide liegen in der Amidform (a) vor [23,24]: N-Trimethylsilyl-acetamid [26], -propionamid [26], -butyramid [26], -trichloracetamid [26], -benzamid [26], -N-methylacetamid [25], -N-äthylacetamid [25], -acetanilid [26], -N-äthyl-propionamid [25] und N-Triäthylsilyl-acetamid [25].

2) Auch einige alicyclische Carbonamide tragen die N-Trimethylsilyl-Gruppe am Stickstoff: γ -Butyrolactam [26], δ -Valerolactam [26] und ϵ -Caprolactam [25].

3) Bei den folgenden cyclischen, zur Heteroaromatisierung befähigten Sechsring-Lactamen konnte nur die O-Silylform nachgewiesen werden: 2-Trimethylsiloxy-pyridin (24) [27], 2,4,6-Tris-(triäthylsiloxy)-pyrimidin

[18] US.-Pat. 2876234 (3. März 1959), Rohm u. Haas, Erf.: M. J. Hurwitz u. P. L. De Benneville; Chem. Abstr. 53, 12238 (1959); L. Birkofer, A. Ritter u. H. Dickopp, Chem. Ber. 96, 1473 (1963).

[19] L. Pauling: Die Natur der chemischen Bindung. Verlag Chemie, Weinheim 1962, S. 188, 263 f.

[20] R. Gompper u. O. Christmann, Chem. Ber. 92, 1935 (1959).

[21] Vgl. [6], Seite 90, Tabelle 3.2.

[22] A. W. Chapman, J. chem. Soc. (London) 127, 1992 (1925); 1926, 2296; 1927, 1743; 1930, 2462.

[23] J. Pump, Dissertation, Techn. Hochschule Aachen, 1962.

[24] J. Pump u. U. Wannagat, Mh. Chem. 93, 352 (1962).

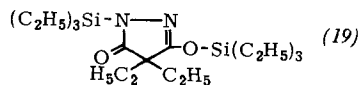
[25] W. Gießler, Dissertation, Universität Köln, 1963.

[26] H. Dickopp, Diplomarbeit, Universität Köln, 1962.

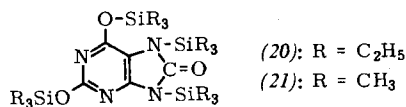
[27] L. Birkofer, A. Ritter u. H. P. Kuhlthau, Chem. Ber. 97, 934 (1964).

[28], 2,4-Bis-(trimethylsiloxy)-5,6-bis-(trimethylsilylamino)-pyrimidin [27], 2,3-Bis-(trimethylsiloxy)-chin-oxalin (26) [27], 2,4-Bis-(trimethylsiloxy)-chinazolin [25], 3,6-Bis-(trimethylsiloxy)-pyridazin [25] und 1,4-Bis-(trimethylsiloxy)-phthalazin [25]. (Tris-triäthylsilyl-xan-thin (32) [27] siehe Tabelle 4.)

4) Bei 1-Triäthylsilyl-3-triäthylsiloxy-4,4-diäthylpyr-azol-5-on (19) [29]



sowie den Tetrakis-trialkylsilyl-harnsäuren (20) [7] und (21) [8] (vgl. Abschnitt VI, 4 bzw. VI, 14)

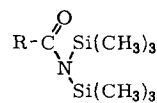


treten N- und O-Silylierung gleichzeitig ein. Trotz „ge-zielter“ Syntheseveruche [25,26] ist es bisher nicht ge-lungen, Carbonsäureamide entweder am Stickstoff oder am Sauerstoff zu silylieren.

Durch Silylierung mit überschüssigem Trimethylchlor-silan (3) lassen sich Acetamid und Acrylamid in ihre

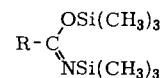
[28] U. Krause, Diplomarbeit, Universität Köln, 1961.

[29] L. Georgias, Diplomarbeit, Universität Köln, 1963.



(22a): R = CH₃

(23a): R = CH₂=CH



(22b): R = CH₃

(23b): R = CH₂=CH

Bis-trimethylsilyl-Verbindungen (22a) oder (22b) bzw. (23a) oder (23b) überführen [30].

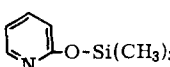
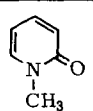
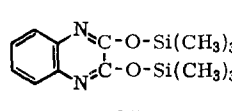
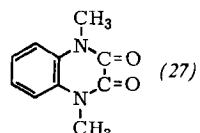
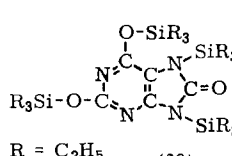
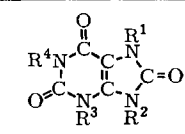
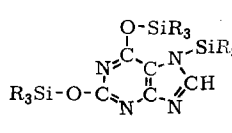
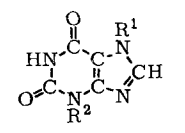
N,O-Bis-trimethylsilyl-benzamid ist nach Krüger, Rochow und Wannagat [31] auf anderem Wege erhältlich. Obwohl die Autoren eine Amidform (a) für ihr Produkt ausschließen, sollte sie zumindest noch in Erwägung gezogen werden. Zwar sprechen Infrarot-Spektren [25] und Dipolmoment-Messun-gen [13] für die Imidform (b), kernmagnetische Protonen-resonanz-Messungen [25] hingegen liefern keine Anhalts-punkte für zwei verschieden gebundene Trimethylsilyl-Grup-pen wie in Form (b). — Eine unterhalb 0 °C festgestellte Si-gnalaufspaltung von ≈ 5 Hz der Methylprotonen an den bei-den Si-Atomen, die man einer Chapman-Umlagerung (vgl. [31]) zuschreiben könnte, äußert sich nicht im Infrarot-Spek-trum von (22a), welches zwischen -170 und +25 °C vermessen wurde [32]. Bis-trimethylsilyl-acetamid [(22a) oder (22b)] geht nach 12-stündigem Erhitzen auf 215 °C, in einer Glas-ampulle eingeschmolzen, vollständig in Acetonitril und Hexa-methyldisiloxan über [25].

[30] L. Birkofer, A. Ritter u. W. Gießler, Angew. Chem. 75, 93 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 96 (1963).

[31] C. Krüger, E. G. Rochow u. U. Wannagat, Chem. Ber. 96, 2138 (1963).

[32] Prof. W. Lüttke, Göttingen, danken wir herzlich für die Messung der temperaturabhängigen IR-Spektren.

Tabelle 4. Alkylierung von Trialkylsilyl-Verbindungen [27].

Silyl-Verbindung	Alkylierungs-mittel	Temp. [°C]	Zeit [Std.]	Endprodukt	Ausb. [%]
 (24)	CH ₃ J	≈ 60	2	 (25)	80
 (26)	CH ₃ J	125	10 (Autoklav)	 (27)	71
 (20) R = C ₂ H ₅	CH ₃ J	≈ 60	12	 (28): R ¹ =R ² =R ³ =H; R ⁴ =CH ₃ [a]	85
	(CH ₃) ₂ SO ₄	150	1 [b]	(29): R ¹ =R ² =R ⁴ =CH ₃ ; R ³ =H	90
	(CH ₃) ₂ SO ₄	150	1 [c]	(30): R ¹ =R ² =R ³ =R ⁴ =CH ₃	90
	(C ₂ H ₅) ₂ SO ₄	130	1	(31): R ¹ =R ² =R ³ =R ⁴ =C ₂ H ₅	84
 (32) R = C ₂ H ₅	CH ₃ J	20	50	 (33): R ¹ =CH ₃ ; R ² =H	66
	CH ₃ J	≈ 60	12	(34): R ¹ =R ² =CH ₃	55

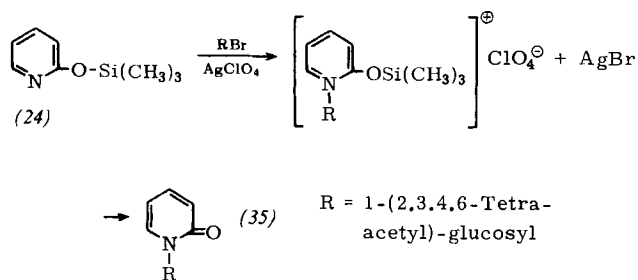
[a] Vgl. Abschnitt VI, 5.

[b] Eingießen der Reaktionslösung in Methanol.

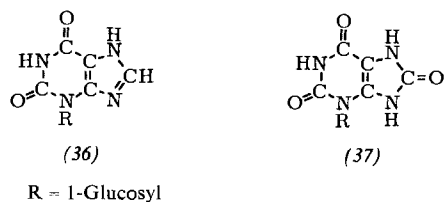
[c] Eingießen der Reaktionslösung in 2 N NaOH.

Während die im Abschnitt II, 3 unter 1) und 2) erwähnten Substanzen mit Methyljodid nicht alkyliert werden können, ist dies bei den unter 3) und 4) aufgeführten Verbindungen möglich. So werden z. B. (24) zu (25) und (26) zu (27) alkyliert (siehe Tabelle 4). Die Tatsache, daß Moleküle mit mehreren Carbonamidfunktionen selektiv zu alkylieren sind, wie dies bei den Beispielen (20) → (28), (29), (30), (31), und (32) → (33), (34) gezeigt ist, macht das Verfahren präparativ besonders wertvoll.

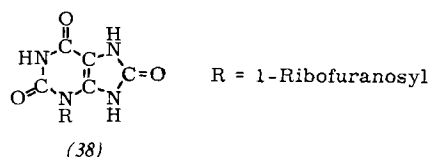
Acyl-halogenzucker und O-silylierte N-Heterocyclen setzen sich zu N-Glykosiden um. Aus (24) und Acetobromglucose entsteht das bereits auf anderem Wege hergestellte α-Pyridon-N-tetraacetyl-glucosid (35) [27, 33] in 70-proz. Ausbeute.



Über die Silyl-Verbindungen ist es erstmals gelungen, Purin-Derivate in 3-Stellung zu glykosidieren, und zwar Tris-triäthylsilyl-xanthin (32) mit Acetobromglucose zu Xanthin-3-glucosid (36) [27] und Tetrakis-triäthylsilylharnsäure (20) mit Acetobromglucose zu Harnsäure-3-glucosid (37) [27, 34].



Aus der Tetrakis-triäthylsilylharnsäure (20) und 1-Brom-2,3,5-tribenzoyl-ribofuranose ließ sich das im Rinderblut vorkommende [35, 36] Harnsäure-3-ribofuranosid (38) erstmals synthetisieren [34] (vgl. Abschnitt VI, 6).



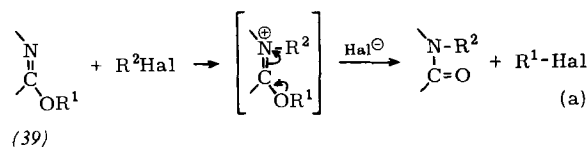
[33] Vgl. G. Wagner u. H. Pischel, Naturwissenschaften 48, 454 (1961).

[34] L. Birkofer, A. Ritter u. H. P. Köhlthau, Angew. Chem. 75, 209 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 155 (1963).

[35] A. R. Davis, E. B. Newton u. St. R. Benedict, J. biol. Chemistry 54, 595 (1922).

[36] H. S. Forrest, D. Hatfield u. J. M. Lagowski, J. chem. Soc. (London) 1961, 963.

N-Alkylierungen und N-Glykosidierungen über Lactimäther (39) sind 1930 durch Hilbert und Johnson [37] bekannt geworden. Wenn offenbar auch keine exakten Studien vorliegen, so wird doch ein Reaktionsverlauf nach Gleichung (a)



von mehreren Autoren [38] für wahrscheinlich gehalten. Es besteht kein Grund, dieses Schema nicht auch für O-silylierte Lactime zu übernehmen.

Unbefriedigend bleibt lediglich die Deutung des Verhaltens der Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure (20) (Tabelle 4), welche sich auch in 7-Stellung alkylieren läßt, obwohl der Fünfring von (20) Lactamstruktur hat [25]. Die beim Tris-triäthylsilyl-xanthin (32) beobachtete Alkylierung in 7-Stellung hingegen kann analog zur Acylierung des N-Trimethylsilyl-imidazols (1) gedeutet werden.

Ein Nachteil der „klassischen“ Hilbert-Johnson-Reaktion (Gl. (a)) ist, daß mit fortschreitendem Umsatz steigende Mengen R¹-Hal in das Reaktionsmedium übergehen, die wieder in die Umsetzung eingreifen können. Die Folge dieser Konkurrenz-Reaktion sind uneinheitliche Endprodukte [37]. Bei Verwendung silylierter Lactimäther ist eine derartige Reaktionsverzweigung nie beobachtet worden. Sie müßte zu N-silylierten Verbindungen führen, die bislang – zumindest bei sechsgliedrigen hetero-aromatischen Ringsystemen – nicht nachgewiesen werden konnten.

Die Hilbert-Johnson-Reaktion mit O-silylierten Lactimäthern weist gegenüber dem „klassischen“ Verfahren zwei bemerkenswerte Vorteile auf:

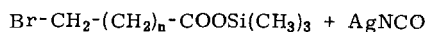
1. Ringsysteme, die zur Heteroaromatisierung befähigt sind, lassen sich in einstufiger Reaktion mit sehr guter Ausbeute zu Silyl-lactimäthern umsetzen, während Alkyl- oder Aryl-iminoäther zumeist über mehrere Stufen hergestellt werden müssen.
2. Die Ausbeuten liegen erfreulich hoch (Tabelle 4), was als Folge eines einheitlichen Reaktionsablaufes und der – verglichen mit einem Alkylrest – höheren Elektrophilie der Trialkylsilyl-Gruppierung anzusehen ist.

6. Substitution an der Si—O-Bindung

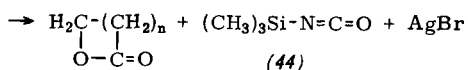
Werden Bromcarbonsäure-trimethylsilylester wie (40) oder (41) mit Silbercyanat umgesetzt, so entstehen nicht, wie erwartet, Isocyanat-fettsäure-trimethylsilylester,

[37] G. E. Hilbert u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 52, 4489 (1930).

[38] K. Eichenberger, A. Staehlin u. J. Druery, Helv. chim. Acta 37, 837 (1954); T. L. V. Ulbricht, J. chem. Soc. (London) 1961, 3345.



(40): $n = 1$; (41): $n = 2$

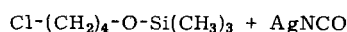


(44)

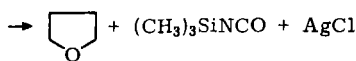
(42): $n = 1$; (43): $n = 2$

sondern Lactone und Trimethylsilyl-isocyanat (44) [39] (vgl. Abschnitt VI, 7 und 8).

Lactone werden auch mit Silberperchlorat erhalten [39]. (Vor der Isolierung des Trimethylsilyl-perchlorats $(\text{CH}_3)_3\text{SiClO}_4$ [40] durch Destillation aus dem Reaktionsmedium wird gewarnt, da sich hierbei einmal eine schwere Explosion ereignet hat). ω -Halogen-alkoxytrialkylsilane $\text{Hal-(CH}_2\text{)}_n\text{-O-SiR}_3$ führen entsprechend zu cyclischen Äthern [39]. So liefert 1-Chlor-4-trimethylsiloxy-butan (45) mit Silbercyanat Tetrahydrofuran (46) und das Isocyanat (44).



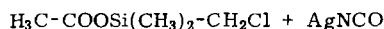
(45)



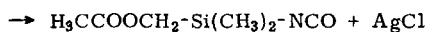
(46)

(44)

Intramolekulare Umesterung von Chlormethyl-dimethylsilyl-acetat (47) gibt in Gegenwart von Silbercyanat Acetoxymethyl-dimethylsilyl-isocyanat (48) [39].



(47)

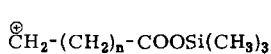


(48)

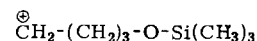
Diese Umlagerung ist die erste Wagner-Meerwein-Reaktion in der silicium-organischen Chemie [41].

7. Zum Ablauf der Cyclisierung

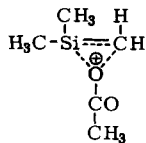
Durch Einwirkung von Silbercyanat oder -perchlorat auf die Halogen-Verbindungen (40), (41), (45) und (47) entstehen vermutlich die Carbonium-Ionen (40a), (41a), (45a) bzw. das „verbrückte“ Carbonium-Silicium-Ion (47a),



(40a): $n = 1$ (41a): $n = 2$



(45a)



(47a)

die zu den sauerstoffhaltigen Ringverbindungen (42), (43), (46) bzw. dem offenkettigen Ester (48) führen.

[39] L. Birkofer, A. Ritter u. J. Schramm, Chem. Ber. 95, 426 (1962).

[40] U. Wannagat, F. Brandmair, W. Liehr u. H. Niederprüm, Z. anorg. allg. Chem. 302, 185 (1959).

[41] Lit. bei H. Krauch u. W. Kunz: Namenreaktionen der organischen Chemie. Hüthig, Heidelberg 1961, S. 484.

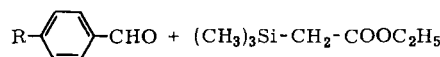
8. Substitution an der Si-C-Bindung

Die Größe des Ionenbindungsanteils der Si-C-Bindung ist in hohem Maße von den elektronischen Effekten der Nachbargruppen abhängig. Für eine Si-C-Bindung in einer normalen C-C-Kette sind 12 % Ionenbindungscharakter errechnet worden [42]. Befinden sich jedoch in β -Stellung zum Silicium elektronenanziehende Substituenten, so wird dessen Anfälligkeit gegenüber nucleophilem Angriff beträchtlich erhöht.

Gold, Sommer und Whitmore [43] stellten fest, daß Trimethylsilyl-essigsäure-äthylester (49) bereits durch absoluten Alkohol an der Si-C-Bindung gespalten wird, wobei Äthoxy-trimethylsilan und Essigester entstehen [44].

Unter dem Einfluß basischer Katalysatoren wie festem NaOH und $\text{K[Al(OCH}_3\text{)}_4]$ reagiert (49) auch mit Aldehyden unter Verlängerung der Kohlenstoffkette zu β -Trimethylsiloxycarbonsäureestern [45].

Benzaldehyd (50), Anisaldehyd (51) und p-Nitrobenzaldehyd (52) geben mit Trimethylsilyl-essigsäureäthylester (49) die Propionsäureester (53), (54) bzw. (55) (vgl. Abschnitt VI, 9).

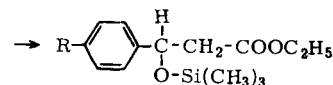


(49)

(50): $\text{R} = \text{H}$

(51): $\text{R} = \text{O-CH}_3$

(52): $\text{R} = \text{NO}_2$

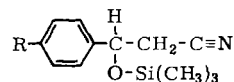


(53): $\text{R} = \text{H}$

(54): $\text{R} = \text{O-CH}_3$

(55): $\text{R} = \text{NO}_2$

Die Ausbeute an (53) ist größer als an (54). (55) entsteht in sehr viel größerer Ausbeute als (53). Statt mit (49) gelingen C-Kettenverlängerungen wie (50) \rightarrow (53) auch mit Siliceneopentylcyanid $(\text{CH}_3)_3\text{Si-CH}_2\text{-CN}$ (56) [46, 45]. (50) und (52) werden in die β -Trimethylsiloxypionitrile (57) bzw. (58) übergeführt.



(57): $\text{R} = \text{H}$

(58): $\text{R} = \text{NO}_2$

Auch hier ist p-Nitrobenzaldehyd (52) dem Benzaldehyd (50) an Reaktionsfähigkeit weit überlegen, wie die Ausbeuten von 78 bzw. 27 % zeigen [45].

Diese Möglichkeit zur Kettenverlängerung ist eine nützliche Ergänzung, wenn die Reformatsky-Reaktion nicht die gewünschten Produkte liefert. β -Aryl- β -hydroxyester sind z. B. nach Reformatsky vielfach nicht zu erhalten, da bereits während der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches Dehydratisierung zu den α,β -ungesättigten Estern eintritt [47]. Aus den Trimethylsiloxy-Ver-

[42] Vgl. [6], Seite 89.

[43] I. R. Gold, L. H. Sommer u. F. C. Whitmore, J. Amer. chem. Soc. 70, 2874 (1948).

[44] L. H. Sommer u. N. S. Marans, J. Amer. chem. Soc. 72, 1935 (1950).

[45] L. Birkofer, A. Ritter u. H. Wieden, Chem. Ber. 95, 971 (1962).

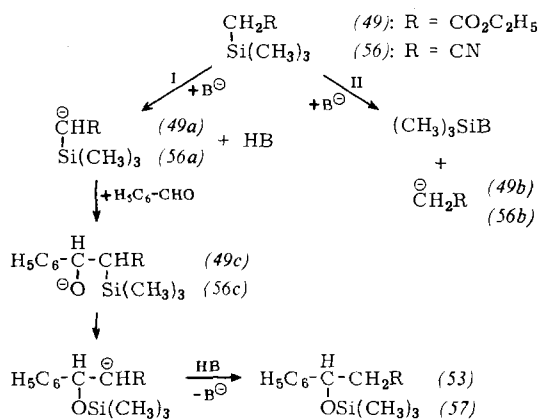
[46] Dargestellt nach M. Prober, J. Amer. chem. Soc. 77, 3224 (1955).

[47] R. L. Shriner: Organic Reactions. Wiley, New York 1947, Bd. I, 1, S. 11.

bindungen (53), (54), (55), (57) und (58) werden jedoch durch Alkohololyse die freien β -Aryl- β -hydroxyester bzw. -nitrile gewonnen. Während (52) die Reformatsky-Reaktion überhaupt nicht eingeht [48], reagiert es mit Trimethylsilyl-essigester (49) und Siliconeopentylcyanid (56) mit vorzüglicher Ausbeute.

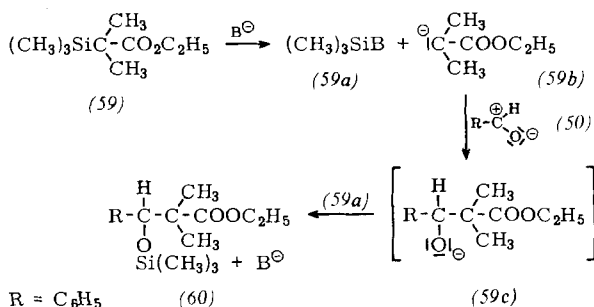
9. Zum Ablauf der Substitution

Es interessiert, ob das Katalysator-Anion B^\ominus aus (49) und (56) ein Proton der α -ständigen Methylengruppe abspaltet unter Bildung eines Carbeniat-Ions (49a) bzw. (56a) (Reaktion I), oder ob B^\ominus nucleophil die Silylgruppe unter Spaltung der Si-C-Bindung und Bildung eines Carbeniat-Ions (49b) bzw. (56b) angreift (Reaktion II).



Im Fall I würden die Carbeniat-Ionen (49a) oder (56a) nucleophil am Aldehyd-C-Atom unter Knüpfung einer C-C-Bindung angreifen. Die entstehenden Alkoholat-Anionen (49c) bzw. (56c) würden durch „Umsilylierung“ und Protonenaufnahme in die β -Siloxy-Verbindungen (53) bzw. (57) übergehen.

Die Tatsache, daß α -Trimethylsilyl-isobuttersäure-äthylester (59), der keine α -ständige Methylengruppe besitzt, mit Benzaldehyd (50) die β -Trimethylsiloxy-Verbindung (60) liefert [45], beweist, daß die Reaktion in diesem Falle nach II verläuft. Das aus (59) entstandene Carbeniat-Ion (59b) addiert sich nucleophil unter C-C-Verknüpfung an das Aldehyd-C-Atom unter Bildung des Anions (59c), das seinerseits (59a) nucleophil angreift, wobei (60) entsteht.



Ein Reaktionsablauf nach I [45] muß bei den Verbindungen (49) und (56), die neben der Trimethylsilyl-Gruppierung auch α -Methylenprotonen enthalten, zumindest erwogen werden.

[48] F. Bohlmann, Chem. Ber. 90, 1519 (1957).

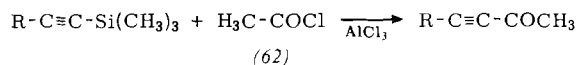
10. Substitution an silylierten Acetylenen

Im Gegensatz zu den sehr leicht spaltbaren Si-C-Bindungen im Trimethylsilyl-essigsäure-äthylester (49), Siliconeopentylcyanid (56) und Trimethylsilyl-isobuttersäure-äthylester (59) reagieren $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}$ -Bindungen mit wenigen Ausnahmen [49] träger [50].

Die mangelnde Reaktionsbereitschaft, die auch gegenüber Säurechloriden, Säureanhydriden und α -Chloralkyläthern festzustellen ist, läßt sich jedoch leicht durch den katalytischen Einfluß von Aluminiumchlorid überwinden. Auf diese Weise konnten viele neue Trimethylsilyl-Derivate von Acetylenverbindungen mit Keto- und Ätherfunktionen dargestellt werden.

Bis-trimethylsilyl-acetylen (61) ergibt z. B. mit Acetylchlorid (62) oder Essigsäureanhydrid in sehr hoher Ausbeute 1-Trimethylsilyl-1-buten-3-on (63).

Auch unsymmetrisch substituierte Trimethylsilyl-acetylene, z. B. Phenyl-trimethylsilyl-acetylen (64), tauschen ihren Silylrest gegen eine Acylgruppe aus. Acetylchlorid ergibt mit (64) 1-Phenyl-1-buten-3-on (65) [51].



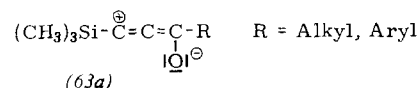
(61): R = Si(CH₃)₃

(63): R = Si(CH₃)₃

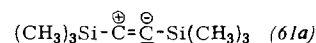
(64): R = C₆H₅

(65): R = C₆H₅

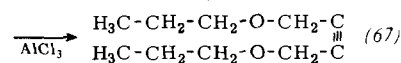
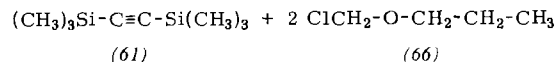
Auffallend ist, daß (61) nur einen Trimethylsilylrest für die Austauschreaktion mit Acylgruppen zur Verfügung stellt. Die Grenzstruktur (63a) der 1-Trimethylsilyl-alkinone hemmt offenbar die vollständige desilylierende Acylierung.



Das aus dem Säurechlorid oder Anhydrid mit der Lewis-Säure Aluminiumchlorid entstehende Acylium-Ion $\text{R}-\text{C}^\oplus=\text{O}$ kann hier nicht mehr elektrophil angreifen wie in (61), welches vermutlich über die Grenzstruktur (61a) mit dem Acylierungsmittel reagiert.



Bei α -Chloralkyläthern wie Chlormethyl-n-propyläther (66) ist die Reaktion beim Übergang von der Mono- zur Disubstitution des Bis-trimethylsilyl-acetylen (61) nicht erschwert. Die Bildung von 1,4-Bis-propoxy-2-buten (67) [52] stützt die vorangegangene Überlegung.



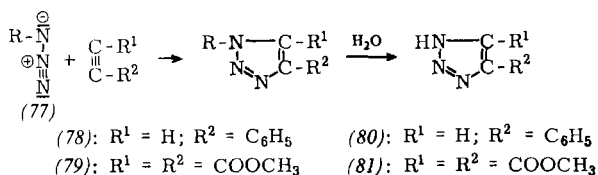
[49] Y. N. Volnov u. A. Reutt, J. allg. Chem. (russ.) 10, 1600 (1940); Chem. Abstr. 35, 2853 (1941).

[50] A. D. Petrov u. L. L. Schtschukowskaja, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 86, 551 (1952); Chem. Zbl. 1953, 2103; Chem. Abstr. 47, 12225 (1953).

[51] L. Birkofer, A. Ritter u. H. Uhlenbrauck, Chem. Ber. 96, 3280 (1963).

[52] Identisch mit der von A. L. Kranzfelder u. R. R. Vogt, J. Amer. chem. Soc. 60, 1714 (1938), auf anderem Wege erhaltenen Verbindung.

(77) erhält man nach Ersatz des Trimethylsilyl-Restes durch ein Proton 1.2.3-Triazol-4.5-dicarbonsäure-dimethylester (81) [53, 59].

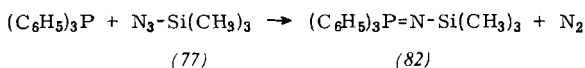


$\text{R} = (\text{CH}_3)_3\text{Si}$

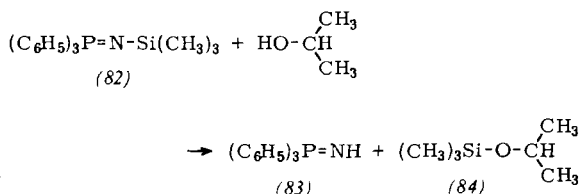
Trimethylsilyl-substituierte 1.2.3-Triazol-Derivate mit N- und C-gebundenen Trimethylsilyl-Resten lassen sich selektiv desilylieren. Mit Methanol wird die N-Si-Bindung gelöst, während mit Methanol/HCl [60] auch die C-Si-Bindung unter Substitution eines Protons gespalten wird [51].

b) Umsatz des Trimethylsilyl-azids mit Triphenylphosphin

Wie Phenylazid [61] reagiert auch Trimethylsilyl-azid (77) mit Triphenylphosphin, wobei N-Trimethylsilyl-triphenylphosphinin (82) gebildet wird [53, 62] (vgl. Abschnitt VI, 11).



Bei der Abspaltung der Trimethylsilyl-Gruppe in (82) mit Isopropanol entstehen, ohne daß die sehr labile $\text{P}=\text{NH}$ -Gruppierung nachträglich angegriffen wird, Triphenylphosphinin (83) und Isopropoxy-trimethylsilan (84) [62].



Auf diesem Wege (vgl. Abschnitt VI, 12) läßt sich (83) einfacher und gefahrloser gewinnen als aus Triphenylphosphin und Chloramin [63]. Ebenso können Trialkylphosphin-imine erhalten werden [64].

c) Ursache der thermischen Beständigkeit von Trimethylsilyl-azid

Die im Vergleich zu Organoaziden unerwartete thermische Beständigkeit von Trimethylsilyl-azid (77) könnte auf der größeren Mesomeriestabilisierung durch Ausbildung einer $d_{\pi}-p_{\pi}$ -Bindung des Siliciums zum Stickstoff beruhen. Eine solche Bindung kann nur bei einem relativ großen Valenzwinkel des Si-NNN-Systems zustandekommen.

Bei der raman-spektroskopischen Vermessung von Trimethylsilyl-isocyanat $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{NCO}$ (44) [66] und dem Azid (77)

[59] (81) ist identisch mit dem von S. Yamada, T. Mizoguchi u. A. Ayata, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 77, 452 (1957); Chem. Abstr. 51, 14697 (1957), auf anderem Wege erhaltenen Produkt.

[60] C. Eaborn, J. chem. Soc. (London) 1956, 4858.

[61] H. Staudinger u. J. Meyer, Helv. chim. Acta 2, 635 (1919).

[62] L. Birkofer, A. Ritter u. S. M. Kim, Chem. Ber. 96, 3099 (1963).

[63] R. Appel u. A. Hauss, Chem. Ber. 93, 405 (1960).

[64] L. Birkofer u. S. M. Kim, Chem. Ber. 97, 2100 (1964).

[65] Prof. F. Fehér und Dr. M. Gottauf, Köln, sind wir für Aufnahme und Interpretation des Ramanspektrums von (77) dankbar.

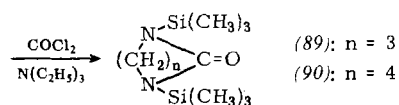
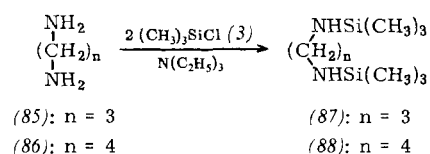
[66] J. Goubeau, E. Heubach, D. Paulin u. I. Widmaier, Z. anorg. allg. Chem. 300, 194 (1959).

[65] ist zu erkennen, daß auch in (77) der Valenzwinkel über 120° aufgeweitet ist und somit eine das Silicium einbeziehende Mesomerie des Trimethylsilylazid-Moleküls möglich erscheint.

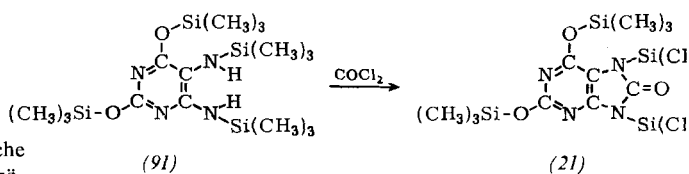
2. Caramidierungen silylierter Diamine; cyclische Harnstoffe und eine neue Harnsäure-Synthese

Cyclische Harnstoffe sind aus aliphatischen ω,ω' -Diaminen wie Trimethylen- (85) oder Tetramethylen-diamin (86) nur durch Überführung in die Thioharnstoffe und anschließende oxydative Entschwefelung zugänglich [67], nicht aber durch Cyclisierung der Diamine mit Phosgen.

Nach Umwandlung von (85) oder (86) in ihre N,N'-Bis-trimethylsilyl-Verbindungen (87) bzw. (88) tritt mit Phosgen sofort Ringschluß zu N,N'-Bis-trimethylsilyl-trimethylen- (89) bzw. -tetramethylenharnstoff (90) ein, welche sich leicht in die siliciumfreien Verbindungen überführen lassen [8]; Ausbeuten 60 bzw. 75 %.



Das aus 4.5-Diamino-uracil durch Silylierung entstandene 2.6-Bis-O-trimethylsilyl-4.5-bis-trimethylsilylamino-uracil (91) reagiert mit Phosgen in Toluol zu Tetrakis-trimethylsilyl-harnsäure (21) [8] (vgl. VI, 13 und 14). Damit sind erstmals Synthesen mit 4.5-Diamino-uracil in Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel möglich geworden. Diese Reaktion ist ein Musterfall für andere Umsetzungen, bei denen das Ausgangsmaterial erst durch Silylierung in der organischen Phase löslich wird.



Die Cyclisierung von (91) zu (21) verläuft sogar mit CO_2 ; Ausbeute: 87 %. Durch Hydrolyse entsteht aus (21) Harnsäure (vgl. Abschnitt VI, 15).

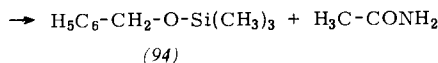
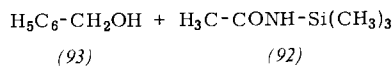
3. Darstellung von Trimethylsilyl-alkoxy-Verbindungen und -glucose-Derivaten; Disaccharid-Synthese

Zur Herstellung von Trimethylsilyl-alkoxy-Verbindungen wurde bisher die Alkoholyse des Hexamethyldisilazans (99) als brauchbarste Methode angesehen [26, 68]. Die Silylierung von OH-Funktionen gelingt jedoch schonender und quantitativ durch Zusammengeben

[67] R. Mecke jr. u. R. Mecke, Chem. Ber. 89, 343 (1956).

[68] St. H. Langer, S. Connell u. I. Wender, J. org. Chemistry 23, 50 (1958).

stöchiometrischer Mengen eines Alkohols und N-Trimethylsilyl-acetamid (92). Benzylalkohol (93) und (92) ergeben Benzoxy-trimethylsilan (94) [4]. Ebenso bequem läßt sich auch Isopropoxy-trimethylsilan (84) [62] gewinnen.

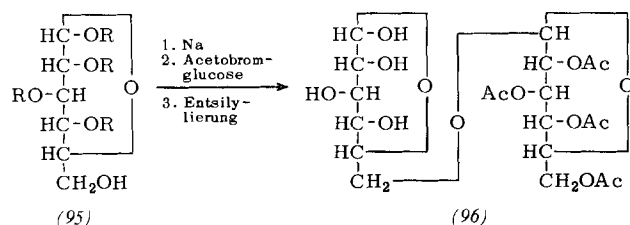


Persilylierte Kohlenhydrate werden am besten durch kurzzeitiges Schmelzen von (92) mit einem Kohlenhydrat erhalten. So entsteht z. B. aus Glucose mit (92) die Pentakis-trimethylsilyl-glucose [4] (vgl. Abschnitt VI, 16). Das nebenbei anfallende Acetamid kann in einem Gang vom jeweiligen Endprodukt abdestilliert werden oder nach der Reaktion nach Zugabe eines Lösungsmittels, wie Petroläther, durch Filtration entfernt werden. Die silylierten Kohlenhydrate sind selbst in Kohlenwasserstoffen ausgezeichnet löslich. Ihre Darstellung aus Kohlenhydraten und (92) geht auch gut in Lösungsmitteln wie Pyridin vonstatten [4]. Bisher wurden Trialkylsilyl-Verbindungen von Kohlenhydraten mit Trialkylchlorsilanen gewonnen [69].

a) Disaccharid-Synthese mit

1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilylglucose

In Pyridin kann Glucose mit N-Trimethylsilyl-acetamid (92) selektiv zu 1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-glucose (95) silyliert werden (vgl. Abschnitt VI, 17). Diese reagiert mit α -



Acetobromoglucose zu 1.2.3.4 - Tetrakis - trimethylsilyl-2'.3'.4'.6'-tetraacetyl- β -gentiobiose, die nach Entsilylierung Tetraacetyl- β -gentiobiose (96) [70] liefert. Deren Acetylierung führt zu Octaacetyl- β -gentiobiose [71].

4. Peptid-Synthesen mit silylierten Aminosäuren und Peptiden

Wegen der leicht abspaltbaren Silylgruppen eignen sich N-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester [3, 7] besser zu Peptidsynthesen als Aminosäure-alkylester.

[69] F. A. Henglein u. K. Scheinost, Makromolekulare Chem. 21, 59 (1956); E. J. Hedgley u. W. G. Overend, Chem. and Ind. 14, 378 (1960); R. Schwarz, E. Baronetzky u. K. Schoeller, Angew. Chem. 68, 335 (1956).

[70] Identisch mit einem von A. Klenier, Chem. Ber. 92, 218 (1959), dargestellten Präparat.

[71] H. Bredereck, A. Wagner, G. Faber, H. Ott u. J. Rauther, Chem. Ber. 92, 1135 (1959).

a) N-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester

Die Darstellung der N-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester ist besonders einfach: Die Aminosäure oder ihr Hydrochlorid wird in überschüssigem Hexamethyldisilazan (99) unter Zusatz einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure erhitzt [3, 7, 72] (vgl. Abschnitt VI, 18).

Versuche an L-Alanin, L-Valin und L-Leucin zeigen, daß bei der Silylierung keine Racemisierung eintritt (siehe Tabelle 5).

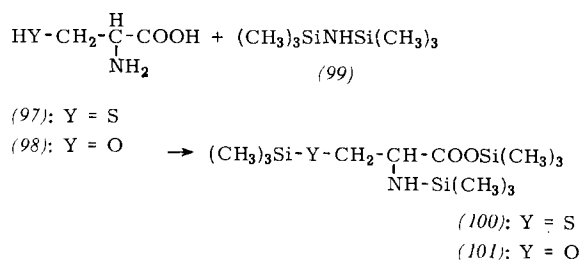
Tabelle 5. Spezifische Drehwerte von nichtsilylierten und entsilylierten Aminosäuren.

Aminosäuren	$[\alpha]_D^{20}$ [°] Nichtsilyliert	$[\alpha]_D^{20}$ [°] Entsilyliert
L-Alanin	+ 14,1 \pm 1	+ 13,5 \pm 1
L-Valin	+ 6,4 \pm 1	+ 6,0 \pm 1
L-Leucin	- 10,4 \pm 1	- 10,3 \pm 1

N-Triäthylsilyl-aminosäure-triäthylsilylester lassen sich aus den Aminosäuren durch Behandeln mit Triäthylsilan und PdCl₂-Katalysatoren bei Anwesenheit von etwas Triäthylaminosilan in guten Ausbeuten gewinnen [73]. Silyl-Derivate von Aminosäuren wurden auch [74] aus deren Natrium-Salzen mit Trimethylchlorsilan (3) hergestellt. Freie Aminosäuren sind auf Grund ihres zwitterionischen Charakters mit (3) nicht zu silylieren [2].

b) Trimethylsilyl-Derivate mehrfunktioneller Aminosäuren

Zu Peptidsynthesen mit Cystein (97) und Serin (98) wurde der Trimethylsilyl-Rest als Schutzgruppe für SH- und OH-Funktionen eingeführt, da er sich bereits hydrolytisch abspalten läßt. Beim Umsatz von (97) sowie (98) mit Hexamethyldisilazan (99) entstehen N,S-Bis-trimethylsilyl-cystein-trimethylsilylester (100) bzw. N,O-Bis-trimethylsilyl-serin-trimethylsilylester (101) [75].



c) Peptidsynthesen mit N-Silyl-aminosäure-silylester [75]

N-Silylaminosäure-silylester lassen sich vorteilhaft an Stelle von Aminosäure-alkylestern für Peptidsynthesen z. B. nach der Phosphoroxydchlorid- [76] oder Imidazolid-Methode [77] verwenden (vgl. Abschnitt VI, 19). Die in diesem Falle entstehenden N-Carbobenzoxy-dipeptid-silylester müssen nicht wie die N-Carbobenzoxy-dipeptid-alkylester in einem gesonderten Arbeitsgang verseift werden, da bei der üblichen Aufarbeitung sofort Hydrolyse zu freien Carbobenzoxy-dipeptiden eintritt.

[72] L. Birkofer u. F. Müller, unveröffentlicht.

[73] L. Birkofer, E. Bierwirth u. A. Ritter, Chem. Ber. 94, 821 (1961).

[74] K. Rühlmann, J. prakt. Chem. 281, 86 (1959).

[75] L. Birkofer, W. Konkol u. A. Ritter, Chem. Ber. 94, 1263 (1961).

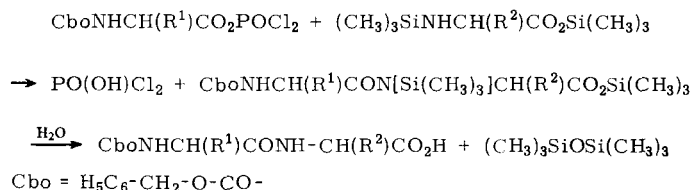
[76] Th. Wieland u. B. Heinke, Liebigs Ann. Chem. 599, 70 (1956).

[77] G. W. Anderson u. R. Paul, J. Amer. chem. Soc. 80, 4423 (1958); R. Paul u. G. W. Anderson, ibid. 82, 4596 (1960).

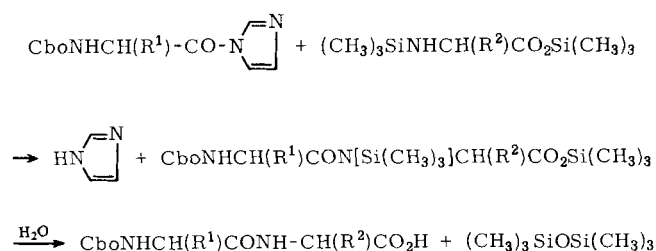
Die silylierten Aminosäuren können auch erfolgreich bei Synthesen nach der p-Nitrophenylester- [78] und der Chlorkohlensäureester-Methode [79] eingesetzt werden.

Zur Darstellung der Dipeptide nach der p-Nitrophenylester-Methode in einem „Eintopfverfahren“ [80] schmilzt man den Carbobenzoxy-aminosäure-p-nitrophenylester mit der gewünschten Aminosäure und N-Trimethylsilyl-acetamid (92) zusammen. Durch Aufarbeiten erhält man die Carbobenzoxy-dipeptide in 80- bis 95-proz. Ausbeute.

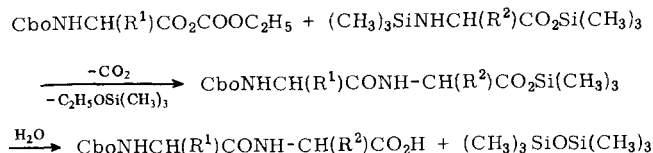
Phosphoroxychlorid-Verfahren:



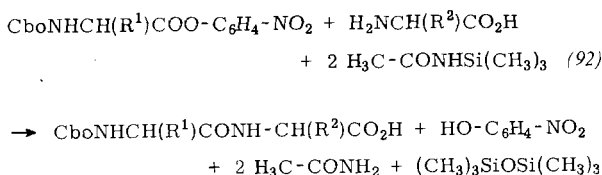
Imidazolid-Verfahren:



Verfahren über gemischte Anhydride:



p-Nitrophenylester-Verfahren:



Tripeptide im „Eintopfverfahren“

Die aus N-Carbobenzoxy-aminosäuren und Chlorameisensäureester gebildeten gemischten Anhydride reagieren mit N-Silyl-aminosäure-silylethern zu N-Carbobenzoxy-dipeptid-silylethern. Ohne sie zu isolieren, kann man diese Verbindungen erneut mit Chlorameisensäureester in gemischte Anhydride überführen, die durch Zugabe von silylierten Aminosäuren in N-Carbobenzoxy-tripeptid-silylester übergehen. Deren Hydrolyse ergibt die N-Carbobenzoxy-tripeptide [81].

[78] M. Bodansky, Nature (London) 175, 685 (1955).

[79] Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. 572, 190 (1951); R. A. Boissonas, Helv. chim. Acta 34, 874 (1951).

[80] L. Birkofer, F. Müller u. J. Biedermann, unveröffentlicht.

[81] L. Birkofer, A. Ritter u. P. Neuhausen, Liebigs Ann. Chem. 659, 190 (1962).

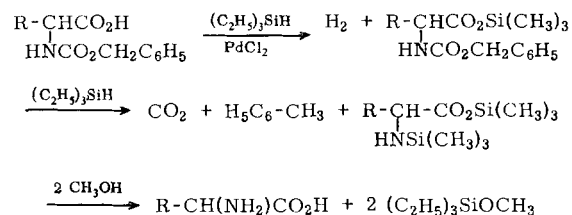
Synthesen mit silylierten Di- und Tripeptiden

Wie Aminosäuren lassen sich auch Di- und Tripeptide mit Hexamethyldisilazan (99) silylieren, wobei allerdings die entstehenden N-Silyl-di- bzw. -tripeptid-silylester nicht unverändert destillierbar sind. Man kann sie jedoch ohne vorherige Isolierung mit N-Carbobenzoxy-aminosäuren oder -peptiden nach mehreren Methoden zu höheren Peptiden umsetzen [81].

V. Decarbobenzoxylierungen mit Triäthylsilan

N-Carbobenzoxy-aminosäuren oder -peptide können mit Triäthylsilan und PdCl₂ als Katalysator von der Schutzgruppe befreit werden [73]. Die dabei auftretenden N-Silyl-aminosäure- bzw. -peptid-silylester werden durch Methanolyse in die freien Verbindungen übergeführt. Diese Methode eignet sich speziell für S-haltige Verbindungen, wobei z. B. aus N-Carbobenzoxy-S-benzyl-cystein das S-Benzyl-cystein entsteht.

Die Tatsache, daß N-Carbobenzoxy-glycin-trimethylsilylester, eine Verbindung, die keine freie Carboxylgruppe enthält, mit Triäthylsilan ebenfalls decarbobenzoxyliert wird, beweist, daß nicht der bei der Silylierung der Carboxylgruppen zunächst freiwerdende Wasserstoff die Abspaltung bewirkt, sondern Triäthylsilan.



VI. Arbeitsvorschriften

Alle Reaktionen müssen unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden.

1. N-Trimethylsilyl-imidazol (1) [9]

13,6 g Imidazol werden mit 24,2 g Hexamethyl-disilazan (99) unter Zusatz von 2 Tropfen konz. Schwefelsäure 2 Std. im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Durch fraktionierte Destillation erhält man bei 91 °C und 12 Torr 23,8 g (1) (85 % Ausbeute); n_D²⁰ = 1,4756.

2. N-Acetyl-imidazol (2) [9]

0,1 Mol (1) werden in 25 ml trockenem Benzol gelöst und unter Rühren bei 0 °C mit 0,1 Mol Acetylchlorid in 25 ml trockenem Benzol tropfenweise versetzt. Nach 15 min Rühren entfernt man das entstandene Trimethylchlorsilan (3) und Benzol im Vakuum. Als Rückstand resultieren 10,5 g (2) (96 % Ausbeute) vom Fp = 105 °C.

3. N,N'-Carbonyl-di-imidazol (6) [9]

In eine Lösung von 0,1 Mol (1) in 100 ml trockenem Benzol leitet man bei 0 °C 0,05 Mol Phosgen ein, wobei 7,9 g (6) (98 % Ausbeute) vom Fp = 115 °C analysenrein ausfallen.

4. Tetrakis-triäthylsilyl-harnsäure (20) [7]

6,3 g Harnsäure erhitzt man mit 39,3 g Triäthylsilylamin 16 Std. zum Sieden und entfernt anschließend überschüssiges Triäthylsilylamin sowie daraus entstandenes Hexaäthylidisilazan durch Destillation bei 12 Torr. Aus dem Rückstand gehen bei 200–205 °C und 0,04 Torr 21 g (20) (91 % Ausbeute) unzersetzt über; Fp = 43 °C.

5. 1-Methyl-harnsäure (28) [27]

5 g (20) werden in 15 g Methyljodid gelöst und nach Zusatz von 1,6 g AgClO₄ 10 min stehengelassen. Unter Erwärmen fällt AgJ aus, das entfernt wird. Nach Hydrolyse des Filtrates mit wäßrigem Äthanol resultieren 1,25 g (28) (85 % Ausbeute) vom Zers.-P. = 400 °C. Geringe Mengen höher methylierter Harnsäuren lassen sich wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser leicht entfernen.

6. Harnsäure-3-ribofuranosid (38) [27, 34]

Man löst 12 g (20) in 50 ml Toluol, versetzt mit 4 g AgClO₄ und tropft bei 50 °C in 10 min unter Rühren 10 g 1-Brom-2,3,5-tribenzoyl-ribofuranose in 60 ml Toluol zu. Vom AgBr-Niederschlag zentrifugiert man unter Feuchtigkeitsausschluß ab, gießt die Lösung in 500 ml Petroläther, löst den dabei anfallenden Niederschlag in wenig Toluol und alkoholysiert mit Methanol, worauf 10 g (90 % Ausbeute) Harnsäure-3-tribenzoyl-ribofuranosid ausfallen. Dieses wird nach Abfiltrieren mit 200 ml Methanol versetzt. Nach Einleiten von Ammoniak bis zur Sättigung läßt man 2 Tage bei 20 °C stehen, zieht das Lösungsmittel ab und kristallisiert das Harnsäure-3-ribofuranosid (38) aus Methanol um. Die Ausbeute ist quantitativ; Zers.-P. = 220 °C.

7. β -Brom-propionsäure-trimethylsilylester (40) [39]

0,22 Mol β -Brom-propionsäure in 100 ml Benzol werden in einem mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Kolben mit 0,23 Mol Trimethylchlorsilan (3) versetzt. Hierauf läßt man eine Lösung von 0,23 Mol Triäthylamin in 50 ml Benzol zutropfen. Nach 2- bis 3-stündigem Erhitzen unter Rühren auf dem Wasserbad wird vom Triäthylaminhydrochlorid abgesaugt, das Benzol abgezogen und der Ester (40) destilliert; Kp = 85,7 °C/13 Torr, Ausbeute 66 %.

8. β -Propiolacton (42)

Man erhitzt eine Suspension von 50 g AgNCO in 30 ml Toluol unter Rühren im Ölbad (130–140 °C) und versetzt tropfenweise mit 68 g (40). Nach einer weiteren Stunde Erhitzen unter Rühren und anschließendem Abtrennen des AgBr wird das Filtrat bei Normaldruck destilliert, wobei Trimethylsilylisocyanat (44) und Toluol übergehen. Die Fraktionierung des Rückstandes ergibt 11 g (42) (50 % Ausbeute) vom Kp = 56 °C/14 Torr. – Vor dem Ersatz des Silbercyanats durch Silberperchlorat und vor der Isolierung des entstehenden Trimethylsilyl-perchlorats wird wegen Explosionsgefahr gewarnt (vgl. Abschnitt II, 6).

9. β -Trimethylsiloxy- β -[p-nitrophenyl]-propionsäureäthylester (55) [45]

Eine Mischung von 22,7 g p-Nitrobenzaldehyd und 30 g Trimethylsilyl-essigester (49) werden mit 330 mg K[Al(OCH₃)₄] als Katalysator versetzt und in einer Stickstoffatmosphäre

unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 9 Std. auf 160 bis 180 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird über eine Drehbandkolonne fraktioniert. 37,6 g (55) (81 % Ausbeute) vom Kp = 126 °C/0,1 Torr; gelbliche Prismen vom Fp = 44 °C aus Äthanol/Wasser.

10. Trimethylsilyl-azid (77) [53]

9,8 g Natriumazid und 16,3 g Trimethylchlorsilan (3) erhitzt man 48 Std. in 75 ml Tetrahydrofuran unter Rückfluß und Rühren. Destillation der vom NaCl befreiten Lösung unter Normaldruck in einer Drehbandkolonne ergibt (77) in 81-proz. Ausbeute, Kp = 95 °C.

11. N-Trimethylsilyl-triphenylphosphinimin (82) [53]

Beim Erwärmen von 6,9 g (77) mit 14,5 g Triphenylphosphin setzt bei einer Heizbadtemperatur von 110 °C lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Während die Temperatur in 4 Std. allmählich auf 140 °C erhöht wird, spalten sich 1320 ml N₂ ab. Bei der Destillation des Reaktionsgemisches geht (82) bei 170–171 °C und 0,06 Torr über. Ausbeute 18,7 g (97 %); (82) bildet farblose Kristalle vom Fp = 76–77 °C aus Acetonitril.

12. Triphenylphosphinimin (83) [62]

In einem 100-ml-Zweihalskolben mit einem Tropftrichter und einer Kolonne mit absteigendem Kühler versetzt man 17,5 g (82) zunächst mit zwei Dritteln einer Lösung aus 50 ml absolutem Isopropanol und 3 Tropfen konz. Schwefelsäure. Nach Erhitzen der Lösung zum Sieden tropft man in dem Maße wie das gebildete Isopropoxy-trimethylsilan (84) (75 °C) abdestilliert, die übrige Isopropanol-Lösung ein. Wenn alles (84) übergegangen ist (etwa 1 Std.), entfernt man den Überschuß an Isopropanol im Vakuum. Beim Versetzen des Rückstandes mit 40 ml absolutem Petroläther (vom Kp = 40–70 °C) fällt (83) kristallin aus. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man farblose Blättchen vom Fp = 127,5 °C, Ausbeute 14,8 g (85 %).

13. 2,6-Bis-O-trimethylsilyl-4,5-bis-trimethylsilylamino-uracil (91) [8]

10 g 4,5-Diamino-uracil werden 2 Std. mit 30 g Hexamethyldisilazan (99) und 2 Tropfen Schwefelsäure unter Rückfluß gekocht. Durch fraktionierte Destillation werden 29 g (90 % Ausbeute) (91) vom Kp = 105 °C/10⁻⁴ Torr erhalten, die zu Nadeln vom Fp = 60 °C erstarren.

14. Tetrakis-trimethylsilyl-harnsäure (21) [8]

16,5 g (91) in 100 ml Toluol versetzt man mit 8,5 g Triäthylamin und kühlt auf 0 °C. Nach Zutropfen von 4 g Phosgen in 50 ml Toluol unter Rühren wird einige Stunden gewartet. Man saugt das Triäthylamin-hydrochlorid ab und fraktioniert die Lösung. (21) siedet bei 135–140 °C/0,02 Torr. Es entstehen 14,0 g (21) (80 % Ausbeute). Aus Acetonitril kristallisieren Nadeln vom Fp = 114 °C.

15. Harnsäure

Beim Verreiben von (21) mit wäßrigem Äthanol entsteht quantitativ Harnsäure.

16. *Pentakis-trimethylsilyl-glucose* [4]

Man vermischt 10 mMol D-Glucose mit 70 mMol N-Trimethylsilyl-acetamid (92) und erhitzt 15 min auf 180 °C. Durch Destillation im Vakuum werden Acetamid und überschüssiges (92) entfernt. Bei der Fraktionierung geht Pentakis-trimethylsilyl-glucose bei 115 °C und 0,08 Torr in 98-proz. Ausbeute über.

17. *Tetrakis-1.2.3.4-trimethylsilyl-glucose* (95) [4]

50 mMol D-Glucose und 220 mMol (92) werden in 100 ml Pyridin gelöst und 2½ Std. gekocht. Nach Abdestillieren des Pyridins und Acetamids wird der Rückstand fraktioniert, wobei (95) bei 117 °C und 0,01 Torr in 73-proz. Ausbeute erhalten wird.

18. *N-Trimethylsilyl-L-leucin-trimethylsilylester* [3, 7, 72]

Man erhitzt 10 g L-Leucin in 45 g Hexamethyldisilazan (99) mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure unter Rückfluß (Badtemperatur 130–140 °C) bis zur Lösung und kocht dann noch weitere 30 min. Nach dem Abkühlen fügt man 150 ml Benzol, 2,6 g Triäthylamin und 2,7 g Trimethylchlorsilan (3) hinzu und läßt etwa 12 Std. bei Raumtemperatur stehen. Das Filtrat wird vom Niederschlag befreit und bei 12 Torr destilliert. Zunächst geht überschüssiges (99) und dann der Ester über. Es werden 19,5 g (92 % Ausbeute) N-Trimethylsilyl-L-leucin-trimethylsilylester vom Kp = 104 °C/12 Torr gewonnen.

19. *Peptidsynthesen*

a) *Nach dem Phosphoroxychlorid-Verfahren* [75]

Eine Lösung von 0,02 Mol N-Carbobenzoxy-glycin in 100 ml Tetrahydrofuran wird auf –15 °C abgekühlt. Unter Rühren fügt man eine Lösung von 0,02 Mol (1,84 ml) reinstem Phosphoroxychlorid in 10 ml Tetrahydrofuran tropfenweise hinzu. Anschließend versetzt man zunächst mit 0,02 Mol (2,8 ml) Triäthylamin und läßt darauf eine Lösung von 0,02 Mol N-Trimethylsilyl-DL-leucin-trimethylsilylester und 0,02 Mol Triäthylamin in 20 ml Tetrahydrofuran so zutropfen, daß die Temperatur nicht über –10 °C ansteigt. Es wird noch 5 bis 10 min gerührt. Nach 2 Std. Stehenlassen bei –10 °C wird die Verbindung durch tropfenweises Zugabe von 50 ml Was-

ser unter Rühren hydrolysiert. Nach Entfernen des Tetrahydrofurans bei Raumtemperatur (12 Torr) fällt N-Carbobenzoxy-glycyl-DL-leucin aus, Fp = 127 °C nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser, Ausbeute 85 %.

b) *Nach der Imidazolid-Methode* [81]

0,01 Mol N-Carbobenzoxy-DL-valin und 1,75 g N,N'-Carbonyl-diimidazol (6) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und 1 Std. auf 50 °C erwärmt. Nach Zutropfen von 0,011 Mol N-Trimethylsilyl-glycyl-β-alanin-trimethylsilylester zur abgekühlten Lösung erhitzt man 3 Std. unter Rückfluß und entfernt das Tetrahydrofuran bei 11 Torr. Man zersetzt den Rückstand mit 40 ml Wasser, trennt das Hexamethyl-disiloxan ab und säuert die wäßrige Lösung nach Filtration mit 6 N HCl (kongosauer) an. Das N-Carbobenzoxy-DL-valyl-glycyl-β-alanin fällt dabei kristallin aus (Ausbeute 87 %), Nadelbüschel vom Fp = 175 °C aus Wasser.

c) *Nach der Chlorkohlensäureester-Methode* [81]

0,01 Mol N-Carbobenzoxy-Gly-Gly-Gly-β-Ala und 0,01 Mol (1,4 ml) Triäthylamin löst man in 100 ml Tetrahydrofuran/Dimethylsulfoxyd (1:1). Zu der auf –5 °C abgekühlten Lösung tropft man unter Rühren 0,01 Mol (0,96 ml) Chlorameisensäureäthylester in 15 ml Tetrahydrofuran, rührt noch 30 min bei dieser Temperatur und fügt dann 0,012 Mol N-Trimethylsilyl-Gly-Gly-β-Ala-trimethylsilylester in 30 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 90 min Rühren bei –5 °C wird noch 90 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend kurz zum Sieden erhitzt. Das Tetrahydrofuran zieht man bei 12 Torr (Badtemperatur 40 °C) und das Dimethylsulfoxyd bei 0,1 Torr ab. Der Rückstand wird zur Hydrolyse mit 40 ml Wasser versetzt, das 1 g NaHCO₃ enthält. Das N-Carbobenzoxy-Gly-Gly-Gly-β-Ala-Gly-Gly-β-Ala fällt in 92-proz. Ausbeute an und schmilzt nach Umkristallisieren aus 20-proz. Methanol bei 276 °C (Zers.).

d) *Nach der p-Nitrophenylester-Methode* [80]

29,6 g N-Carbobenzoxy-L-prolin-p-nitrophenylester, 10,1 g L-Prolin und 23 g N-Trimethylsilyl-acetamid (92) werden bei 65 °C (Badtemperatur) zusammengeschmolzen und weitere 6 Std. unter Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man 100 ml gesättigte KHCO₃-Lösung zu und schüttelt die Lösung dreimal mit je 40 ml Essigester/Äther (1:2) aus. Nach Entfernung des restlichen organischen Lösungsmittels bei 12 Torr wird die wäßrige Lösung über Aktivkohle filtriert und mit 18-proz. HCl auf pH = 2 angesäuert. Das Carbobenzoxy-prolyl-prolin fällt kristallin aus; durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser werden 25 g (90 % Ausbeute) vom Fp = 190 °C erhalten; [α]_D²⁰ = –103 ± 1 (c = 1 in Methanol).

Eingegangen am 3. August 1964 [A 417]

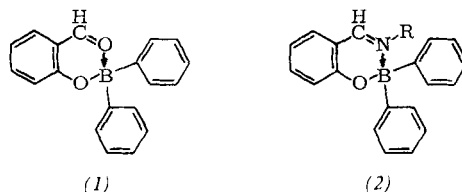
ZUSCHRIFTEN

Benzo-bora-dioxa- und Benzo-aza-bora-oxa-cyclohexadiene

Von Prof. Dr. F. Umland und Dipl.-Chem. C. Schleyerbach

Anorganisch-chemisches Institut der Universität Münster und Institut für anorganische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Salicylaldehyd mit Diphenylborinsäure oder ihrem Anhydrid, dem Tetraphenyldiboroxyd, entsteht das 5.6-Benzo-3-diphenylbora-2.4-dioxa-1.5-cyclohexadien (1) mit dem gleichen Grundgerüst wie eine von Kästner [1] hergestellte Komplexverbindung des Acetophenons mit Bortrifluorid.



In Gegenwart von Aminen oder besser mit den Azomethinderivaten des Salicylaldehyds und Diphenylborinsäure entstehen Derivate des bisher unbekannten Benzo-aza-diphenylbora-oxa-cyclohexadiens (2).

Äquimolare Mengen der Azomethine und Tetraphenyldiboroxyd wurden je für sich in Äthanol oder Äthanol/Benzol