

Jutta Hils und Klaus Rühlmann

Über die Si-N-Bindung, XXIV¹⁾

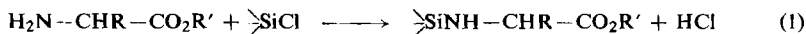
Die Umsetzung von Aminosäuren mit Trimethylchlorsilan, II²⁾ Darstellung und Eigenschaften der Aminosäuresilylester- hydrochloride

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität zu Berlin

(Eingegangen am 16. November 1966)

Bei der Umsetzung von freien Aminosäuren bzw. Aminosäure-hydrochloriden mit Trimethylchlorsilan oder von *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylesteren mit der berechneten Menge HCl in Äther entstehen in guten Ausbeuten Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride. Aus diesen Verbindungen bilden sich bei der Hydrolyse oder Alkoholyse Aminosäure-hydrochloride und Hexamethyldisiloxan bzw. Trimethylalkoxysilan, bei der Umsetzung mit Triäthylamin unter HCl-Abspaltung Aminosäure-trimethylsilylester und bei Zugabe von Trimethylchlorsilan und Triäthylamin *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester. — Werden Suspensionen von Aminosäuren in Trimethylchlorsilan mit der berechneten Menge Triäthylamin versetzt, so lassen sich direkt die entsprechenden *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester gewinnen.

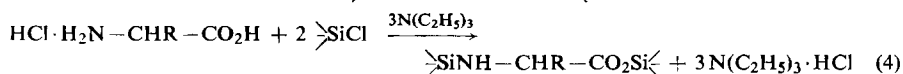
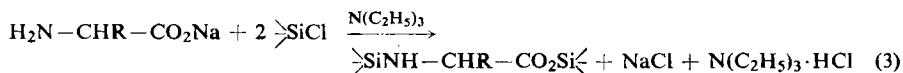
Schon mehrfach wurden Derivate^{3,4)} oder Salze^{2,5)} von Aminosäuren mit Halogensilanen zur Reaktion gebracht. So setzten Birkofer und Ritter³⁾ Aminosäurealkylester mit Trimethylchlorsilan zu *N*-Trimethylsilyl-aminosäurealkylestern um,



Henglein und Knoch⁴⁾ führten *N*-acylierte Aminosäuren mit Trimethylchlorsilan in *N*-Acyl-aminosäure-trimethylsilylester über,



und Rühlmann konnte aus Na-Salzen²⁾ oder Hydrochloriden⁵⁾ von Aminosäuren *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester darstellen.



¹⁾ XXIII. Mittel.: K. Rühlmann, H. Simon und M. Becker, Chem. Ber. 99, 780 (1966).

²⁾ I. Mittel.: K. Rühlmann, J. prakt. Chem. [4] 9, 86 (1959).

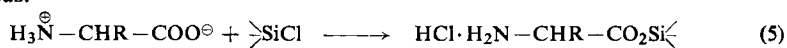
³⁾ L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. 68, 461 (1956); L. Birkofer und A. Ritter, Liebigs Ann. Chem. 612, 22 (1958).

⁴⁾ F. A. Henglein und W. Knoch, Makromolekulare Chem. 28, 10 (1958).

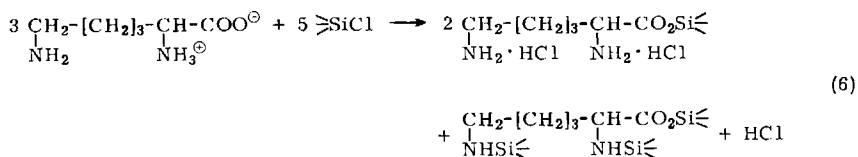
⁵⁾ K. Rühlmann und G. Michael, Z. Naturforsch. 15b, 811 (1960).

Dagegen wurde beschrieben, daß freie Aminosäuren auf Grund ihrer Betainstruktur nicht mit Trimethylchlorsilan reagieren⁴⁾.

Wir fanden jedoch, daß sich Monoamino-monocarbonsäuren meist schon nach kurzem Erwärmen in überschüssigem Trimethylchlorsilan lösen. Aus den noch heißen Lösungen kristallisieren dann nach kurzer Zeit Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride aus.

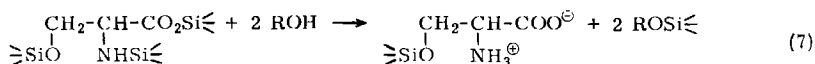


Auch mehrfunktionelle Aminosäuren reagieren mit Trimethylchlorsilan. Bei der Umsetzung von Lysin entwickelte sich unerwarteter Weise HCl. Die Aufarbeitung der Ansätze ergab neben dem Dihydrochlorid des L-Lysin-trimethylsilylesters auch *N,N'*-Bis-trimethylsilyl-lysin-trimethylsilylester⁶⁾. Offenbar lief in diesem Fall eine nicht einheitliche Reaktion im wesentlichen entsprechend der folgenden summarischen Gleichung ab:

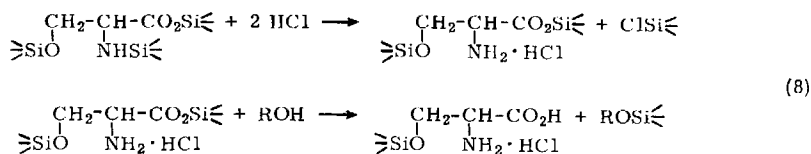


Serin lieferte unter den gleichen Bedingungen nur ein Mono-trimethylsilyl-serin-hydrochlorid (4) (s. Tab. 1). Dabei interessierte natürlich die Stellung des Silylrestes.

IR-Spektroskopisch konnte das Problem nicht gelöst werden, da 4 in allen geeigneten Lösungsmitteln zu wenig löslich war. Die Alkoholyse von 4 ergab Serin-hydrochlorid. Das würde dafür sprechen, daß es sich bei 4 um das Serin-trimethylsilylester-hydrochlorid handelt. Frühere eigene Untersuchungen hatten nämlich gezeigt, daß bei der Alkoholyse von vollsilyliertem Serin das *O*-Trimethylsilyl-serin entsteht, wobei wie bei der Alkoholyse von vollsilyliertem Tyrosin und Hydroxyprolin nur die Silylgruppen von Carboxyl- und Amino-gruppe abgespalten werden.



Auch bei der Alkoholyse des aus vollsilyliertem Serin mit HCl in Äther gewonnenen *O*-Trimethylsilyl-serin-trimethylsilylester-hydrochlorids bleibt der *O*-Trimethylsilylrest im Molekül erhalten, während der Silylrest der Carboxylgruppe abgespalten wird.



Bei der Umsetzung von Serin mit Trimethylchlorsilan war also in einer offenbar kinetisch gelenkten Reaktion das nur an der Carboxylgruppe silylsubstituierte Produkt⁷⁾ entstanden.

⁶⁾ K. Rühlmann, Chem. Ber. 94, 1876 (1961).

⁷⁾ Vgl. dazu auch E. G. Choby jr. und M. B. Neuworth, J. org. Chemistry 31, 632 (1966).

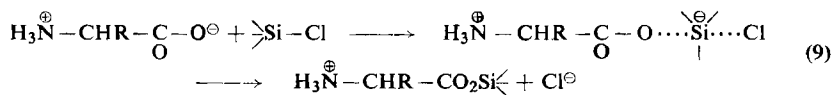
Tab. 1. Ausbeuten und physikalische Daten einiger Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride

Aminosäure	Reaktionsprodukt		% Ausb.	Schmp. (Zers.)
DL-Alanin	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Si}\leftarrow$	1	94	152°
DL-Leucin	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Si}\leftarrow$	2	94	138°
DL-Glutaminsäure	$\text{HO}_2\text{C}-[\text{CH}_2]_2-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Si}\leftarrow^{(*)}$	3	93	171°
DL-Serin	$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Si}\leftarrow$	4	91	146°
L-Cystein	$\text{HS}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Si}\leftarrow$	5	98	189°
L-Lysin	$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}-[\text{CH}_2]_4-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Si}\leftarrow$	6	69 **)	217°

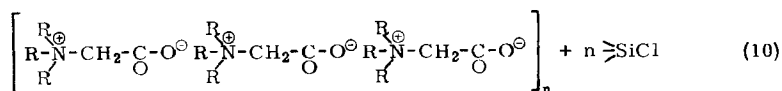
*) Die aus Analogiegründen vorgeschlagene Struktur ist nicht bewiesen.

***) Berechnet nach Gleichung (6).

Es muß angenommen werden, daß die Umsetzungen der Aminosäuren mit Trimethylchlorsilan folgendem Mechanismus gehorchen: der Carboxylatrest der Aminosäure greift nucleophil am Siliciumatom an und aus dem sich bildenden Übergangszustand wird das Chlorid-Ion abgespalten.

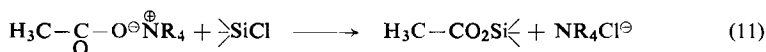


Bei diesem Mechanismus bleibt die Ammoniumgruppe ohne Einfluß. Um unsere Hypothese zu stützen, haben wir versucht, Betain mit Trimethylchlorsilan umzusetzen. Es war jedoch keine Reaktion zu beobachten. Offenbar verläuft die Reaktion heterogen und beginnt mit einem Angriff des Chlorsilans an der Oberfläche der festen Aminosäure. Dabei müssen sterische Verhältnisse eine besondere Bedeutung gewinnen, denn es erscheint wichtig, daß das Trimethylchlorsilan freien Zugang zu den Carboxylgruppen finden kann. Das ist anscheinend beim Betain nicht mehr der Fall, weil die Trimethylammoniumgruppen die Carboxylgruppen im kristallinen Zustand sterisch stark abschirmen.

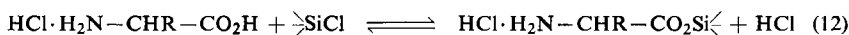


Vergleichbare sterische Verhältnisse sollten beim Tetramethylammoniumacetat vorliegen. Tatsächlich erschwert auch bereits das Tetramethylammonium-Ion den Angriff an der Carboxylgruppe. So entstanden bei der Reaktion von Tetramethylammonium-

acetat mit Trimethylchlorsilan in der gleichen Zeit, in der Natriumacetat quantitativ umgesetzt wurde, nur 30% Trimethylacetoxysilan.

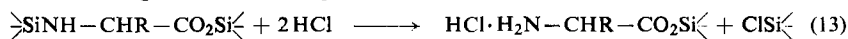


Aminosäure-hydrochloride, in denen eine freie Carboxylgruppe vorliegt, reagierten wie Carbonsäuren allgemein⁸⁾ nur langsam mit Trimethylchlorsilan. Es bildeten sich auch hierbei unter Abspaltung von HCl Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride:

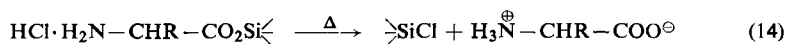


Jedoch gelang es selbst durch 30–40stdg. Kochen nicht, das HCl völlig aus dem Gleichgewicht zu entfernen, so daß stets nur Gemische aus Aminosäure-hydrochlorid und Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochlorid isoliert werden konnten. Mit Hilfe der Analysenwerte ließ sich die Zusammensetzung der Salzgemische abschätzen. Aus Betain-hydrochlorid waren nach 36stdg. Kochen mit Trimethylchlorsilan ca. 59% Betain-trimethylsilylester-hydrochlorid und aus DL-Leucin-hydrochlorid ca. 20% Leucin-trimethylsilylester-hydrochlorid entstanden.

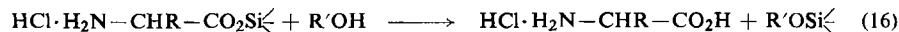
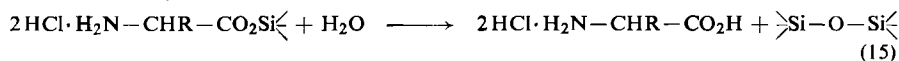
Eine weitere Möglichkeit zur Synthese der Aminosäuresilylester-hydrochloride wurde in der Behandlung der volsilylierten Monoamino-monocarbonsäuren mit der berechneten Menge HCl in Äther gefunden.



Die Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride sind farblose kristalline Substanzen. Sie lösen sich in inerten Lösungsmitteln schlecht. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt (230–250°) spalten sie Trimethylchlorsilan ab:



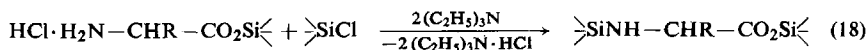
Durch Wasser oder Alkohole werden sie rasch zu den Aminosäure-hydrochloriden und Hexamethyldisiloxan bzw. Trimethylalkoxysilan solvolysiert:



Andererseits läßt sich aus den Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloriden mit Triäthylamin HCl abspalten, wobei die entsprechenden Aminosäure-trimethylsilylester⁹⁾ entstehen.



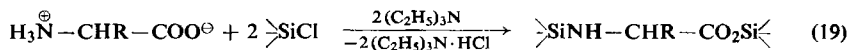
Schließlich gelingt es, Suspensionen von Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloriden in Trimethylchlorsilan durch Zutropfen von Triäthylamin in *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester zu überführen.



⁸⁾ Ju. K. Jurjew und S. W. Beljakowa, Fortschr. Chem. (russ.) 29, 809 (1960), C. A. 54, 24326c (1960).

⁹⁾ K. Rühlmann, J. Hils und H.-J. Graubaus, J. prakt. Chem. [4] 32, 37 (1966).

Durch Zugabe von Triäthylamin zu einer Suspension von Aminosäure in Trimethylchlorsilan können freie Aminosäuren auch in einem Schritt in die *N*-Trimethylsilylaminosäure-trimethylsilylester umgewandelt werden. Die Ausbeuten (vgl. Tab. 2) sind jedoch nicht so gut wie bei der quantitativ verlaufenden Silylierung mit Silyldiäthylamin⁶⁾.



Tab. 2. Ausbeute an *N*-Trimethylsilylaminosäure-trimethylsilylestern bei der Silylierung freier Aminosäuren mit Trimethylchlorsilan und Triäthylamin

Aminosäure	% Ausb.
DL-Alanin	71
DL-Leucin	89.4
DL-Serin	69.5
L-Lysin	36.2
L-Cystein	78.4
DL-Glutaminsäure	61

Die Autoren danken Frau *Michael* für ihre verständnisvolle Hilfe bei der Durchführung der Versuche, Fräulein Dr. *Wendel* für IR-spektroskopische und Herrn Dr. *Michael* für gaschromatographische Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Alle Versuche wurden in einer trockenen sauerstofffreien Argonatmosphäre durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in unter Argon abgeschmolzenen Röhrchen auf dem Kofler-Boetius-Heiztisch bestimmt.

Darstellung der Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride

Methode A) 0.04 Mol *Aminosäure* wurden in 0.4 Mol *Trimethylchlorsilan* suspendiert und unter kräftigem Rühren 1–3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die *Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride* abgesaugt, mit Äther gut gewaschen und getrocknet.

Tab. 3. Analysenwerte der Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloride

Verb.	Summenformel (Mol.-Gew.)		Cl	N	Si
1	C ₆ H ₁₆ NO ₂ SiCl (197.7)	Ber.	17.93	7.09	14.21
		Gef.	17.86	7.03	15.10
2	C ₉ H ₂₂ NO ₂ SiCl (239.7)	Ber.	14.79	5.84	11.72
		Gef.	16.11	6.01	10.2
3	C ₈ H ₁₈ NO ₄ SiCl (255.7)	Ber.	13.86	5.48	10.99
		Gef.	13.7	6.8	10.8
4	C ₆ H ₁₆ NO ₃ SiCl (213.7)	Ber.	16.59	6.56	13.15
		Gef.	16.57	6.40	11.75
5	C ₆ H ₁₆ NO ₂ SSiCl (229.7)	Ber.	15.43	6.10	12.23
		Gef.	14.97	6.60	11.90
6	C ₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ SiCl ₂ (291.2)	Ber.	24.35	9.62	9.65
		Gef.	23.66	10.17	10.40

Methode B) 0.05 Mol *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester wurden mit 0.08 Mol *HCl* in Äther versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

Zur Umsetzung von Lysin nach Methode A: 0.04 Mol *Lysin* wurden in 0.4 Mol *Trimethylchlorsilan* suspendiert und unter kräftigem Rühren und Rückflußkühlung gekocht. Das während der Reaktion entweichende *HCl* wurde in verd. AgNO_3 -Lösung aufgefangen. Nach 2 Stdn. wurde das *Lysin-trimethylsilylester-dihydrochlorid* (6) (vgl. Tab. 3) abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Vom Filtrat wurden i. Vak. Äther und Trimethylchlorsilan abgezogen und der *N,N'*-Bis-trimethylsilyl-lysin-trimethylsilylester i. Vak. destilliert. Sdp._{0.001} 110–112°, n_D^{20} 1.4384 (Lit.⁶⁾; Sdp._{0.0005} 92°; n_D^{20} 1.4385). Ausb. 11%.

Zur Umsetzung von Serin nach Methode A

1. **Alkoholyse von Serin-trimethylsilylester-hydrochlorid** (4): 0.02 Mol 4 wurden in absol. Äther suspendiert und bei Raumtemp. unter Rühren mit absol. *Äthanol* versetzt. Der abfiltrierte Niederschlag enthielt kein Silicium. Analysenwerte (berechnet für Serin-hydrochlorid):

$\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_3\text{Cl}$ (141.5) Ber. C 25.44 H 5.70 N 9.90 Gef. C 25.60 H 6.00 N 10.08

2. **Alkoholyse vollsilylierter Hydroxyaminosäuren:** Zu 0.08 Mol vollsilylierter *Hydroxyaminosäure* in absol. Äther wurden unter schwachem Rühren bei Raumtemp. 0.25 Mol absol. *Äthanol* gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und gut getrocknet. Es gelang nicht, definierte Schmelzpunkte zu bestimmen. Die *O*-Trimethylsilyl-hydroxyaminosäuren konnten daher nur analytisch charakterisiert werden.

Tab. 4. Analysenwerte der *O*-Trimethylsilyl-hydroxyaminosäuren

<i>O</i> -Silylderivat von	Summenformel (Mol.-Gew.)		C	H	N	Si
Serin	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Si}$ (177.2)	Ber.	40.63	8.53	7.91	15.85
		Gef.	40.13	8.49	8.05	16.0
Hydroxyprolin	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Si}$ (203.2)	Ber.	47.23	8.43	6.89	13.82
		Gef.	47.01	8.52	6.49	11.0
Tyrosin	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$ (253.3)	Ber.	56.86	7.56	5.53	11.09
		Gef.	57.31	7.62	5.80	11.9

3. **Darstellung von *O*-Trimethylsilyl-serin-trimethylsilylester-hydrochlorid:** 0.04 Mol *Tris-trimethylsilyl-serin* wurden mit 0.06 Mol *HCl* in Äther versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und gut getrocknet.

$\text{C}_9\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{Cl}$ (285.8) Ber. N 4.90 Gef. N 5.52

4. **Alkoholyse von *O*-Trimethylsilyl-serin-trimethylsilylester-hydrochlorid:** 0.02 Mol *O*-Trimethylsilyl-serin-trimethylsilylester-hydrochlorid wurden in absol. Äther suspendiert und bei Raumtemp. unter Rühren mit absol. *Äthanol* versetzt. Nach 1stdg. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet: *O*-Trimethylsilyl-serin-hydrochlorid.

$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{SiCl}$ (213.7) Ber. N 6.56 Gef. N 6.28

Versuche zur Umsetzung von Betain mit Trimethylchlorsilan

1. 0.05 Mol *Betain* (i. Ölpumpenvak. bei 100° getrocknet) wurden in 0.75 Mol *Trimethylchlorsilan* 15–30 Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht, der Feststoff abgesaugt, gut mit Äther gespült und getrocknet. Es wurde das gesamte *Betain* unverändert zurückgewonnen.

2. 0.01 Mol *Betain* wurden mit 0.08 Mol *Trimethylchlorsilan* und 30 ccm Acetonitril, Formamid/Acetonitril, THF oder THF/Acetonitril 15–20 Stdn. unter Rückflußkühlung gekocht, der Feststoff abgesaugt, mit Äther gespült und getrocknet. Auch hierbei konnte kein Si-haltiges Reaktionsprodukt isoliert werden.

Umsetzung von Natriumacetat mit Trimethylchlorsilan: 0.2 Mol *Na-Acetat* wurden in 100 ccm *Trimethylchlorsilan* suspendiert und unter Rühren ca. $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt. Das klare Reaktionsgemisch wurde fraktioniert. Ausb. 98% *Trimethylacetoxysilan*, Sdp. 102–103°, n_D^{20} 1.3880 (Lit.¹⁰): Sdp. 103.3–103.5°, n_D^{20} 1.3880).

Umsetzung von Tetramethylammoniumacetat mit Trimethylchlorsilan: 0.1 Mol *Tetramethylammoniumacetat* wurden wie vorstehend mit *Trimethylchlorsilan* umgesetzt. Nach ca. $\frac{1}{2}$ Stde. wurde das Gemisch fraktioniert. Ausb. 30% *Trimethylacetoxysilan*, Sdp. 102–105°, n_D^{20} 1.3878.

Umsetzung von a) DL-Leucin-hydrochlorid und b) Betain-hydrochlorid mit Trimethylchlorsilan: 0.02 Mol *Hydrochlorid* wurden mit 0.5 Mol *Trimethylchlorsilan* 36 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der Feststoff abgesaugt, mit Äther gespült und getrocknet.

Analysenwerte zum Umsetzungsprodukt von a)

Ber. für Leucin-hydrochlorid $C_6H_{14}NO_2Cl$ (167.6)	N 8.36	Cl 21.16
Ber. für Leucin-trimethylsilylester-hydrochlorid $C_9H_{22}NO_2SiCl$ (239.7)	N 5.84	Cl 14.79
Ber. für 80.5% Leucin-hydrochlorid und 19.5% Leucin-trimethylsilylester-hydrochlorid	N 7.85	Cl 19.95
Gef. für Umsetzungsprodukt von a)	N 7.77	Cl 20.12

Analysenwerte zum Umsetzungsprodukt von b)

Ber. für Betain-hydrochlorid $C_5H_{12}NO_2Cl$ (153.6)	N 9.12	Cl 23.09
Ber. für Betain-trimethylsilylester-hydrochlorid $C_8H_{20}NO_2SiCl$ (225.7)	N 6.21	Cl 15.71
Ber. für 41.5% Betain-hydrochlorid und 58.5% Betain-trimethylsilylester-hydrochlorid	N 7.44	Cl 18.88
Gef. für Umsetzungsprodukt von b)	N 7.02	Cl 19.92

Hydrolyse von Leucin-trimethylsilylester-hydrochlorid (2): Wenig **2** wurde in *Wasser* gelöst, die Lösung zur Trockne eingedampft und das *Leucin-hydrochlorid* aus Äthanol umkristallisiert.

Alkoholyse von Leucin-trimethylsilylester-hydrochlorid (2): Wenig **2** wurde mit absol. Äthanol ca. $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht. Aus der klaren Lösung kristallisierte nach dem Abkühlen *Leucin-hydrochlorid* aus. *Trimethyläthoxysilan* konnte durch seinen charakteristischen Geruch nachgewiesen werden.

Darstellung der Aminosäure-trimethylsilylester: Zu 0.02 Mol *Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochlorid* in 20 ccm Toluol wurde unter Rühren die berechnete Menge *Triäthylamin* zutropft und das Gemisch 1 Stde. unter Rückflußkühlung gekocht. Nach Absaugen des Niederschlages und Abdestillieren des Toluols i. Vak. wurde der *Aminosäure-trimethylsilylester*⁹⁾ destilliert.

¹⁰⁾ K. A. Andrianow und T. N. Ganina, J. allg. Chem. (russ.) **29**, 605 (1959), C. **131**, 9526 (1960); vgl. auch K. Rühlmann, Habilitat.-Schrift, Univ. Halle, S. 1961.

Darstellung der N-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester

1. Zu 0.02 Mol *Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochlorid* in 30 ccm Äther und der berechneten Menge *Trimethylchlorsilan* wurde unter Rühren die berechnete Menge *Triäthylamin* zugetropft. Nach Istdg. Sieden wurde vom Niederschlag abgesaugt und die klare Lösung fraktioniert.

2. Zu 0.04 Mol *Aminosäure* in 0.56 Mol *Trimethylchlorsilan* wurde unter Rühren die berechnete Menge *Triäthylamin* zugetropft, das Gemisch 1—3 Std. zum Sieden erhitzt, der Niederschlag abgesaugt und die erhaltene klare Lösung fraktioniert.

[489/66]