

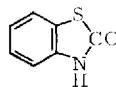
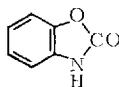
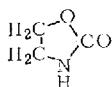
Hans R. Kricheldorf

Notiz über die Cyclisierung silylierter Aminoalkohole, Amino-phenole und Aminosäuren mit Phosgen

Aus dem Institut für makromolekulare Chemie der Universität Freiburg/Br.

(Eingegangen am 27. April 1970)

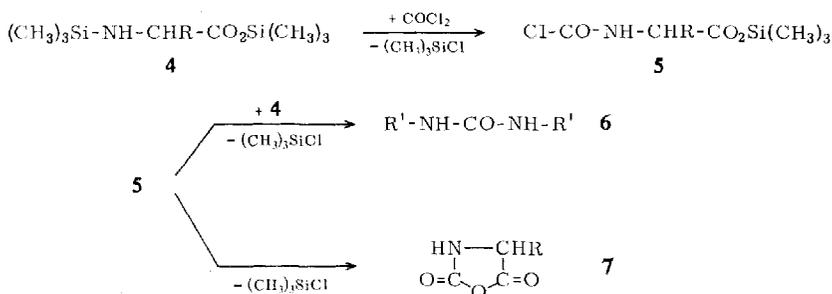
N,O-Bis-silylierte β -Aminoalkohole, *o*-Amino-phenole und *o*-Amino-thiophenole lassen sich oberhalb 0° leicht mit Phosgen umsetzen, wobei unter Abspaltung von Trimethylchlorsilan Oxazolidone-(2) (1), Benzoxazolidone-(2) (2) und Benzthiazolidone-(2) (3) in guten Ausbeuten gebildet werden:



Tab. 1. Aus silylierten Aminoalkoholen und Aminophenolen synthetisierte Heterocyclen

Heterocyclen	Physik. Daten	Lit.
Oxazolidon-(2)	Schmp. 88–90°	Schmp. 90° ¹⁾
5-Methyl-oxazolidon-(2)	Sdp. ₂ 127–129° <i>n</i> _D ²⁰ 1.4670	Sdp. ₅ 136–137° <i>n</i> _D ²⁵ 1.4648
Benzoxazolidon-(2)	Schmp. 135–137°	Schmp. 136–138° ²⁾
5-Nitro-benzoxazolidon-(2)	Schmp. 230–232°	Schmp. 228–230° ³⁾
6-Nitro-benzoxazolidon-(2)	Schmp. 236–239°	Schmp. 240–242° ³⁾
Benzthiazolidon-(2)	Schmp. 133–135°	Schmp. 136° ⁴⁾

Auch *N*-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylester **4** reagieren mit Phosgen unter Abspaltung von Trimethylchlorsilan, wobei zunächst *N*-Chlorformyl-aminosäuresilylester **5** entstehen, die entweder mit weiterem Ausgangsprodukt zu Harnstoffderivaten **6** oder durch Cyclisierung zu den Oxazolidin-dionen-(2.5) **7** reagieren können:



¹⁾ E. Katchalski und D. Ben Ishai, J. org. Chemistry **15**, 1067 (1950).

²⁾ Beilsteins Handbuch, 4. Aufl., Hauptband 27, S. 177, Springer Verlag, Berlin 1937.

³⁾ Beilsteins Handbuch, 4. Aufl., II. Ergänzungswerk, Bd. 27, S. 224, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1950.

⁴⁾ Beilsteins Handbuch, 4. Aufl., Hauptband 27, S. 182, Springer Verlag, Berlin 1937.

Tab. 2. Aus silylierten Aminosäuren synthetisierte *N*-Carboxyanhydride 7

<i>N</i> -Carboxyanhydrid	% Ausb.	Schmp.	Lit. ⁵⁾	Analysewerte		
Glycin-NCA	82	99—101°	100°			
Sarkosin-NCA	76	102—105°	105°			
L-Leucin-NCA	96	78°	78°			
L-Phenylalanin-NCA	92	127—130°	129°			
DL-Methionin-NCA	88	42—45°	45°			
Anthranilsäure-NCA	93	230—233°	230—235°			
			Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	N
<i>O</i> -Trimethylsilyl-L-tyrosin-NCA	86	75—77°	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ Si (279.4)	Ber. 55.89	6.13	5.01
				Gef. 55.85	6.05	5.32
<i>N</i> -Äthoxycarbonyl-glycin-NCA	18	96—98°	C ₆ H ₇ NO ₅ (173.2)	Ber. 41.62	4.07	8.09
				Gef. 41.57	4.18	7.90

Die zu Harnstoffderivaten führende intermolekulare Reaktion wird durch Vorlegen der Phosgenlösung und langsames Zugeben der silylierten Aminosäure weitgehend vermieden. Die intramolekulare Cyclisierung wird darüber hinaus durch Temperaturerhöhung und bei größerer Seitenkette der Aminosäuren begünstigt. Sofern reine Aminosäuren mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin silyliert werden, lassen sich die silylierten Derivate 4 ohne Nachteil als Rohprodukte einsetzen, so daß ein zeitraubendes Aufarbeiten dieser sehr hydrolyseempfindlichen Produkte vermieden werden kann. Ein Vorteil des Verfahrens liegt auch darin, daß kein Halogenwasserstoff freigesetzt wird, so daß Äthergruppen und Mehrfachbindungen geschont werden, wie die Herstellung von *O*-Trimethylsilyl-L-tyrosin-NCA zeigt, das in guten Ausbeuten erhalten wurde.

Versuche, diese Verbindungen durch Silylierung von L-Tyrosin-NCA mittels Trimethylchlorsilan/Triäthylamin herzustellen, waren dagegen erfolglos geblieben, da das resultierende Produkt stets nach kurzer Zeit polymerisierte⁶⁾.

N,O-Bis-silylierte *N*-Acyl-aminosäuren reagieren dagegen mit Phosgen selbst bei +80° so träge, daß diese Methode hier nur minimale Ausbeuten liefert. Der gesamte Syntheseweg verläuft ohne Racemisierung; dies zeigte der Vergleich von L-Tyrosin-methylester-hydrochlorid, das aus *O*-Trimethylsilyl-L-tyrosin-NCA gewonnen wurde, mit dem Produkt, welches direkt aus dem verwendeten L-Tyrosin erhalten worden war.

Den *Farbenfabriken Bayer*, den *Farbwerken Hoechst*, der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik*, sowie der *Deutschen Gold- und Silberscheideanstalt* danke ich für die freundliche Überlassung von Chemikalien.

⁵⁾ E. Katchalski und M. Sala, „Advances in Protein Chemistry“, Vol. XIII, S. 249, Academic Press, New York 1958.

⁶⁾ Hans Kricheldorf, Dissertat., Universität Freiburg/Br. 1969.

Beschreibung der Versuche

Herstellung von Oxazolidonen-(2)

In 500 ccm absol. Benzol (Essigester, Dioxan) wird ein mäßiger *Phosgenstrom* 30 Min. lang eingeleitet und dann unter gutem Rühren die Lösung von 0.5 Mol eines *N,O-bis-silylierten Aminoalkohols* oder *Aminophenols* in 100 ccm Benzol langsam zugetropft (ca. 2 Stdn.). Anschließend wird die Lösung noch 60 Min. unter laufender Phosgenzuführung gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Danach wird i. Vak. auf ca. $\frac{1}{4}$ des Vol. konzentriert und, wenn nötig, die Abscheidung des Produktes durch Zusatz von Petroläther vervollständigt, Ausb. 75–95% (s. Tab. 1).

Herstellung von Aminosäure-N-carboxyanhydriden

Zunächst wird bei Raumtemperatur ein mäßiger *Phosgenstrom* in 500 ccm absol. Benzol (Essigester, Dioxan) eingeleitet, nach 30 Min. die Temperatur auf 55–60° erhöht und unter gutem Rühren die Lösung von 0.5 Mol *silylierter Aminosäure* in 100 ccm Benzol langsam zugetropft. Nach beendetem Zutropfen wird der *Phosgenstrom* noch 1 Stde., die Temperatur noch 2–5 Stdn. beibehalten und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Danach wird auf ca. $\frac{1}{4}$ des Vol. i. Vak. eingeengt und gegebenenfalls mit Petroläther oder CCl_4 die Abscheidung der Produkte vervollständigt. Die so erhaltenen *N-Carboxyanhydride* geben meist auch ohne zusätzliche Reinigungsoperationen stimmende Elementaranalysen. Ausbeuten s. Tab. 2.

Silylierung der Aminosäuren

1 Mol der feingepulverten *Aminosäure* wird mit 120 g (1.1 Mol) *Trimethylchlorsilan* in 1 l Methylchlorid zum Sieden erhitzt und 110 g (1 Mol) *Triäthylamin* unter kräftigem Rühren zugetropft. Anschließend wird noch 0.5–1 l Petroläther zugegeben, 1 Stde. gekocht und nach dem Erkalten vom Triäthylaminhydrochlorid filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. konzentriert und das verbleibende Produkt entweder destilliert oder direkt zur Phosgenierung eingesetzt. Ausb. 80–90%.

O-Trimethylsilyl-L-tyrosin-N-carboxyanhydrid wird gemäß der allgemeinen Vorschrift hergestellt; ein geringfügiger Niederschlag wird vor dem Einengen der Reaktionslösung abfiltriert. Aus dem Filtrat wird das Produkt zunächst als hellgelber Sirup erhalten, der nach längerem Evakuieren i. Hochvak. langsam kristallin erstarrt; Ausb. 120 g (86%), Schmp. 75–77°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Si}$ (279.4) Ber. C 55.89 H 6.13 N 5.01 Gef. C 55.85 H 6.05 N 5.32

N-Äthoxycarbonyl-glycin-trimethylsilylester: 150 g (1 Mol) *N-Äthoxycarbonyl-glycin* werden mit 110 g (1 Mol) *Trimethylchlorsilan* und 110 g (1 Mol) *Triäthylamin* entsprechend der allgemeinen Vorschrift silyliert. Ausb. 178 g (81%). Sdp.₂ 95–97°; n_D^{20} 1.437.

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Si}$ (219.3) Ber. C 43.81 H 7.81 N 6.39 Gef. C 43.99 H 7.99 N 6.78

N-Trimethylsilyl-N-äthoxycarbonyl-glycin-trimethylsilylester: 165 g (0.75 Mol) *N-Äthoxycarbonyl-glycin-trimethylsilylester* werden in 1 l Toluol mit 86 g (0.8 Mol) *Trimethylchlorsilan* und 101 g (1 Mol) *Triäthylamin* 6 Stdn. zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten filtriert und das Filtrat destilliert. Ausb. 179 g (82%). Sdp.₁ 95–97°; n_D^{20} 1.4358.

$\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}_2$ (291.5) Ber. C 45.32 H 8.64 N 4.80 Gef. C 45.33 H 8.79 N 4.92

N-Äthoxycarbonyl-glycin-N-carboxyanhydrid wird nach der allgemeinen Vorschrift zu 18% gewonnen. Schmp. 96–98°.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_5$ (173.2) Ber. C 41.62 H 4.07 N 8.09 Gef. C 41.57 H 4.18 N 7.90