

Hans R. Kricheldorf und Gerd Greber

## Über *N*-silylierte Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydride (Oxazolidindione-(2.5))

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

(Eingegangen am 8. April 1971)

Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydride (**1**,  $R' = H$ ) lassen sich mit *N*-silylierten Carbonsäureamiden oder Trimethylchlorosilan/Triäthylamin quantitativ am Stickstoff zu *N*-Trimethylsilyloxazolidindionen-(2.5) (**4**) silylieren. Diese stehen mit den isomeren  $\alpha$ -Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern (**5**) in einem Gleichgewicht, welches im Bereich um 0° bei ca. 1 : 1 liegt. Oberhalb 0° reagieren die Isomeren **4/5** unter Polyaddition miteinander zu Polymeren der Struktur **10** und **11** bzw. zu Copolymeren dieser beiden Strukturen (**12**). Modellreaktionen mit verschiedenen *N*-silylierten Säureamiden zeigen, daß die Silylsubstitution bei Amidgruppen ganz allgemein die Reaktivität gegen elektrophile Angriffe erhöht.

### On *N*-Silylated Amino Acid *N*-Carboxylic Acid Anhydrides (Oxazolidine-2.5-diones)

Amino acid *N*-carboxylic acid anhydrides (**1**,  $R = H$ ) may be silylated with *N*-silylated carboxylic acid amides or with trimethylchlorosilane and triethylamine. The resulting *N*-(trimethylsilyl)oxazolidine-2.5-diones (**4**) are in equilibrium with the isomeric  $\alpha$ -isocyanatocarboxylic acid trimethylsilyl esters (**5**), the ratio at 0° being about 1 : 1. Above 0° the isomers **4/5** give polymers of the structure **10** and **11** by polyaddition or copolymers **12** with both these structures. Model reactions involving various *N*-silylated carboxylic acid amides show that silyl substitution generally increases the reactivity of amides toward electrophilic attack.

$\alpha$ -Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydride (**1**)<sup>1)</sup> (Oxazolidindione-(2.5), Leuchssche Anhydride) wurden seit ihrer Entdeckung durch Leuchs im Jahre 1906<sup>2)</sup> von zahlreichen Arbeitsgruppen untersucht, da sie sich zur Gewinnung von Polypeptiden eignen. Auf verschiedenen Wegen wurden in der Zwischenzeit die *N*-Carbonsäureanhydride aller gängigen Aminosäuren hergestellt<sup>3)</sup>. Zwei Gruppen von *N*-Carbonsäureanhydriden lassen sich unterscheiden, nämlich Verbindungen, die ausschließlich am C-4 substituiert sind (**1**,  $R' = H$ ) sowie *N*-substituierte Verbindungen (**1**,  $R = H$ ). *N*-Substituierte *N*-Carbonsäureanhydride, die sich von dem NCA-Typ **1** mit  $R' = H$  in verschiedener Hinsicht (Thermostabilität, Polymerisationsmechanismus sowie Eigenschaften der Polypeptide) unterscheiden<sup>3,4)</sup>, sind mit *N*-ständigen Alkyl-<sup>4)</sup>,

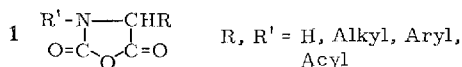
1) Abgekürzt: NCA, übliche Abkürzung in der angelsächsischen Lit. (Genitiv u. Plural: NCAs).

2) H. Leuchs, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 857 (1906).

3) E. Katchalski und M. Sela, Advances in Protein Chemistry, Vol. XIII, S. 249, Academic Press, New York 1958.

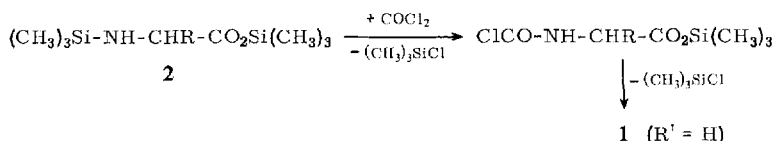
4) F. Wessely, K. Riedel und H. Tuppy, Mh. Chem. **81**, 861 (1950).

Aryl-<sup>5)</sup> und Acyl-<sup>6)</sup>Gruppen bekannt. NCAs mit *N*-ständigem Heteroatom sind dagegen noch nicht beschrieben. Alle bislang synthetisierten NCAs wurden aus den entsprechend substituierten Aminosäuren hergestellt, d. h. der Ringschluß erfolgte stets nach Einführung der Reste R bzw. R'.

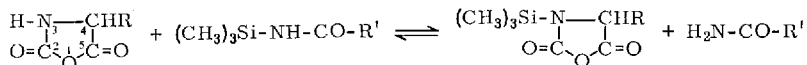


Substitutionsreaktionen an intakten *N*-Carbonsäure-anhydriden sind dagegen noch nicht bekannt geworden, da die beträchtliche Empfindlichkeit des Oxazolidindion-(2.5)-Ringes gegenüber höheren Temperaturen, vor allem aber gegenüber basischen bzw. nucleophilen Reagenzien, derartigen Versuchen entgegensteht.

Da die Silylierung von Aminen und stickstoffhaltigen Heterocyclen die Einführung weiterer Substituenten (unter Eliminierung der Silylgruppe) erleichtern kann<sup>7, 8)</sup>, waren wir an der Herstellung *N*-silylierter *N*-Carbonsäure-anhydride (**1**, R' = (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si) interessiert. Im Gegensatz zur Synthese von *N*-Alkyl-, *N*-Aryl- oder *N*-Acyl-NCAs scheidet die Cyclisierung *N*-silylierter Aminosäurederivate hier als Herstellungsmethode aus, da die Si—N-Bindung sowohl gegen nucleophilen als auch elektrophilen Angriff sehr empfindlich ist. Als Beweis hierfür kann die Phosgenierung *N,O*-bis-silylierter Aminosäuren (**2**) dienen, die unter Spaltung der Si—N-Bindung in *N*-Chlorformyl-aminosäure-silylester übergehen, welche schließlich zu *N*-Carbonsäure-anhydriden (**1**) cyclisieren<sup>6)</sup>:



Aus diesem Grunde muß die Einführung der Silylgruppe als letzter Reaktionsschritt erfolgen. Von den dafür zur Verfügung stehenden Silylierungsmitteln scheidet *N*-silylierte Amine auf Grund ihrer Reaktivität gegenüber Anhydridgruppen aus. Dagegen eignen sich *N*-silylierte Säureamide zu diesem Zweck, sofern das zu Grunde liegende Säureamid unter den Reaktionsbedingungen unlöslich ist. Diese Bedingung ist nicht nur für eine saubere Trennung der Reaktionsprodukte, sondern auch zum Erreichen einer quantitativen Silylierung mit stöchiometrischen Reagensmengen entscheidend, da der Silyl-Proton-Austausch zwischen Stickstoffverbindungen in homogenem Medium keinen einsinnigen Verlauf nimmt (Methode A).



Unter den leicht zugänglichen, silylierten Säureamiden erwiesen sich *N*-Trimethylsilyl-acetamid und *N*-Trimethylsilyl-*N,N'*-diphenyl-harnstoff als die geeignetsten

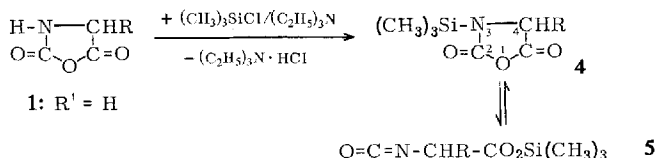
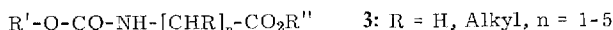
<sup>5)</sup> F. Fuchs, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2943 (1922).

<sup>6)</sup> H. R. Kricheldorf, Chem. Ber. **103**, 3353 (1970).

<sup>7)</sup> L. Birkofer und A. Ritter, Angew. Chem. **77**, 414 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 417 (1965).

<sup>8)</sup> M. Rothe und T. Toth, Chem. Ber. **99**, 3820 (1966).

Reagentien. Auch mit Gemischen aus stöchiometrischen Mengen an Chlorsilanen und tert. Aminen lassen sich *N*-Carbonsäure-anhydride silylieren, obwohl tert. Amine zu den wirksamsten Polymerisationskatalysatoren für diese Monomere gehören (B). Überraschend ist hierbei, daß selbst NCAs mit voluminösen Seitenketten (am C-4), z.B. Isopropyl- oder Isobutyl-Resten, bei 0° schnell und quantitativ silyliert werden. Demgegenüber erfordert die Silylierung der strukturverwandten *N*-Alkoxy-carbonyl-aminosäurederivate **3** mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin mehrstündige Reaktionszeiten in siedendem Toluol, wobei schon kleine Substituenten wie R = CH<sub>3</sub> in **3** (n = 1) eine quantitative Silylierung verhindern<sup>9)</sup>.



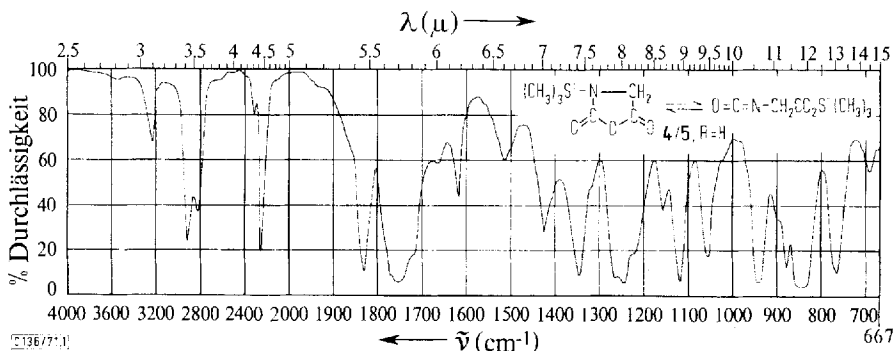
Tab. 1. Aus **1**, R' = H, dargestellte silylierte Aminosäure-*N*-carbonsäure-anhydride **4/5**

<i>N</i> -carbonsäure-anhydrid	Silyl-Methode	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
			C	H	N
<i>N</i> -Trimethylsilyl-glycin-	B	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> Si (173.2)	Ber. 41.60 Gef. 41.10	6.40 6.29	8.04 7.54
<i>N</i> -Trimethylsilyl-DL-alanin-	B	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> Si (187.3)	Ber. 44.89 Gef. 45.10	7.00 7.21	7.48 7.62
<i>N</i> -Trimethylsilyl-DL-valin-	A	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> Si (215.3)	Ber. 50.20	7.96	6.50
	B		Gef. 50.39	8.17	6.79
<i>N</i> -Trimethylsilyl-L-leucin-	A	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> Si (229.4)	Ber. 52.37	8.35	6.11
	B		Gef. 52.18	8.40	6.33
<i>N</i> -Trimethylsilyl-DL-phenylalanin-	A	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> Si (263.4)	Ber. 59.28	6.51	5.32
	B		Gef. 59.07	6.24	5.28
<i>N</i> -O-Bis-trimethylsilyl-L-tyrosin-	B	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> Si (351.7)	Ber. 54.65	7.17	3.98
			Gef. 54.25	7.47	4.27

Wird die Silylierung der NCAs und das Aufarbeiten der Ansätze bei Temperaturen unterhalb 0° durchgeführt, so erhält man die silylierten *N*-Carbonsäure-anhydride als sirupöse, hydrolyseempfindliche Substanzen, bei welchen auch ohne weitere Reinigung die berechneten C-, H- und N-Analysenwerte gefunden werden. Die IR-Spektren (Abbild. 1) zeigen jedoch außer den zwei Carbonylbanden der Anhydridgruppe (5.4 und 5.6 μ), die denen der Ausgangsprodukte **1** entsprechen, noch die für die Isocyanate typische Bande bei 4.4 μ sowie eine Carbonylbande bei 5.8 μ, wie sie bei Carbonsäure-silylestern gefunden wird. Die NMR-Spektren zeigen die Trimethylsilyl-Singulets sowie die Signale von 4-H stets doppelt. Die Intensitätsverhältnisse dieser Doppel-Signale verschieben sich bei Temperaturänderung reversibel, wobei im Bereich von 0 bis +20° der Äquivalenzpunkt mit dem Intensitätsverhältnis 1:1 durchlaufen wird (je nach Aminosäure etwas verschieden). Diese

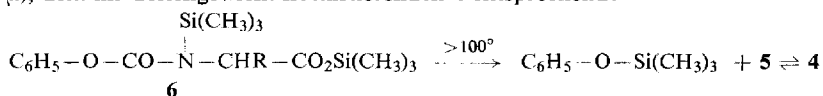
<sup>9)</sup> H. R. Kricheldorf, Synthesis 1970, 649.

spektroskopischen Befunde beweisen, daß die *N*-silylierten NCAs (**4**)<sup>10</sup> mit den isomeren  $\alpha$ -Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern (**5**)<sup>10</sup> in einem Gleichgewicht stehen, dessen Lage temperaturabhängig ist und um 0° das Verhältnis 1 : 1 aufweist.

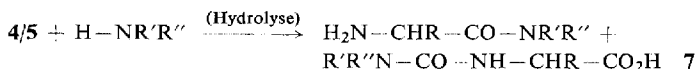


Abbild. 1. IR-Spektrum von *N*-Trimethylsilyl-glycin-*N*-carbonsäure-anhydrid (**4/5**, R=H)

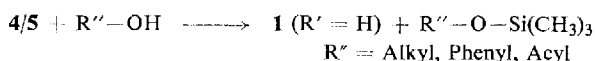
Einen weiteren Beweis für die Existenz dieses Gleichgewichtes **4**  $\rightleftharpoons$  **5** liefert die Synthese von  $\alpha$ -Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern (**5**) auf einem anderen Weg. So wurden *N*-Phenoxy-carbonyl- $\alpha$ -aminosäuren mittels Trimethylchlorsilan/Triäthylamin silyliert und die resultierenden Silylderivate **6** oberhalb 100° gespalten. Analog dem Zerfall anderer *N*-silylierter Phenoxy-carbonylamine erfolgt auch hier eine Spaltung in Phenoxytrimethylsilan und eine Isocyanatverbindung<sup>9,11</sup>), doch zeigte das IR-Spektrum des destillierten Reaktionsproduktes nicht nur die Banden von **5** (4.4 und 5.8  $\mu$ ), sondern auch die Carbonylbanden der NCA-Gruppe (5.4 und 5.6  $\mu$ ), dem im Gleichgewicht koexistierenden **4** entsprechend:



Werden silylierte *N*-Carbonsäure-anhydride (**4/5**) mit prim. oder sek. Aminen umgesetzt, so werden nach Hydrolyse der Silylgruppen Aminosäureamide — aus der Reaktion mit **4** — und Hydantoinensäuren (**7**) — aus der Reaktion mit **5** — als Reaktionsprodukte erhalten<sup>12</sup>):



Die Umsetzung von **4/5** mit Alkoholen, Phenolen und Carbonsäuren liefert dagegen als einheitliches Reaktionsprodukt das *N*-Carbonsäure-anhydrid **1** sowie die entsprechenden Alkoxy-, Phenoxy- und Acyloxy-silane in fast quantitativen Ausbeuten:



<sup>10</sup>) Ist im folgenden Text das Isomerengemisch gemeint, so wird die Bezifferung **4/5** zugesetzt, das einzelne Isomere ist durch die betreffende Einzelziffer gekennzeichnet.

<sup>11</sup>) H. R. Kricheldorf, Dissertation, Univ. Freiburg i. Br. 1969, sowie G. Greber und H. R. Kricheldorf, Angew. Chem. **80**, 1028 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 941 (1968).

<sup>12</sup>) H. R. Kricheldorf und G. Greber, Chem. Ber. **104**, 3168 (1971).

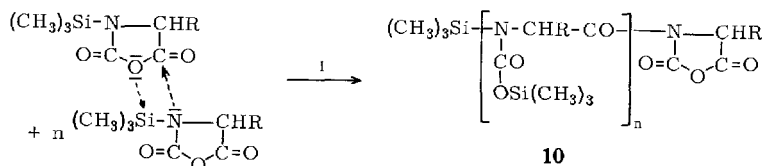
Bei diesen Reaktionen erfolgt demnach der Silyl-Proton-Austausch so schnell, daß ein nucleophiler Angriff der OH-Gruppen auf die Isocyanat- oder Anhydridgruppe von **4/5** in keinem Fall stattfindet.

Vergrößert man bei den aliphatischen  $\alpha$ -Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylestern den Abstand zwischen Isocyanat- und Silylestergruppe, so findet man schon beim  $\beta$ -Propionsäurederivat **8**<sup>9)</sup> kein Gleichgewicht mit dem isomeren *N*-Trimethylsilyl-NCA mehr. Auch beim [2-Isocyanato-äthoxy]-trimethyl-silan (**9**)<sup>11)</sup>, welches den gleichen Abstand zwischen Siloxy- und Isocyanatgruppe aufweist wie der Isocyanatoessigsäure-trimethylsilylester (**5**, R=H), unterbleibt der Ringschluß zum *N*-Trimethylsilyl-oxazolidon-(5). Damit übereinstimmend verläuft auch die Spaltung nicht cyclischer, *N*-silylierter Carbamidsäureester und -anhydride irreversibel; die Rückreaktion konnte nie beobachtet werden<sup>9,11)</sup>. Das Gleichgewicht zwischen den Isomeren **4/5** muß daher als ein Phänomen betrachtet werden, welches eng an spezielle sterische und elektronische Bedingungen gebunden ist.



Alle Untersuchungen und Reaktionen mit den Isomerengemischen **4/5** müssen stets mit frisch hergestellten Substanzen ausgeführt werden, da die Isomeren miteinander reagieren und nur in verdünnter Lösung sowie bei Temperaturen um oder unter 0° für kurze Zeit (1–3 Std.) haltbar sind. Diese intermolekularen Reaktionen verlaufen ohne Änderung der elementaranalytischen Zusammensetzung und führen zur Bildung wenig löslicher, viskoser Produkte, die sich von den selbst in Petroläther löslichen Monomeren **4/5** deutlich unterscheiden. Besonders charakteristisch ist diese Veränderung bei Lösungen der Glycinderivate **4/5** (R=H), welche zu steifen Gelen erstarren. An isolierten Isomerengemischen läßt sich das Fortschreiten der Reaktion gut anhand der IR-Spektren verfolgen; denn die typischen Banden der Isomeren bei 4.4, 5.4, 5.6 und 5.8  $\mu$  nehmen an Intensität ab, während zwei neue Carbonylbanden bei 5.8 und 5.9  $\mu$  entsprechend zunehmen.

Wir nehmen daher an, daß zwei Polyadditionsreaktionen ablaufen, bei welchen das silylierte *N*-Atom von **4** einmal die Anhydridgruppe der eigenen Species (Reaktion I), zum andern die Isocyanatgruppe des Isomeren **5** nucleophil angreift (Reaktion II):



Reaktion I führt zu *N*-Siloxycarbonyl-Derivaten von Polypeptiden (**10**), Reaktion II zu Polycarbonsäure-trimethylsilylestern mit  $-\text{[N}-\text{CO}]_n$ -Kette (**11**); gleichzeitiges Ablaufen beider Reaktionen führt zu Copolymeren beider Strukturelemente (**12**). Sowohl für die Silylester- als auch für die Carbonylgruppen in den Ketten beider Polymeren (**10** und **11**) sind die zuvor beschriebenen Absorptionen im Bereich von 5.7–5.9  $\mu$  zu erwarten (Abbild. 2).

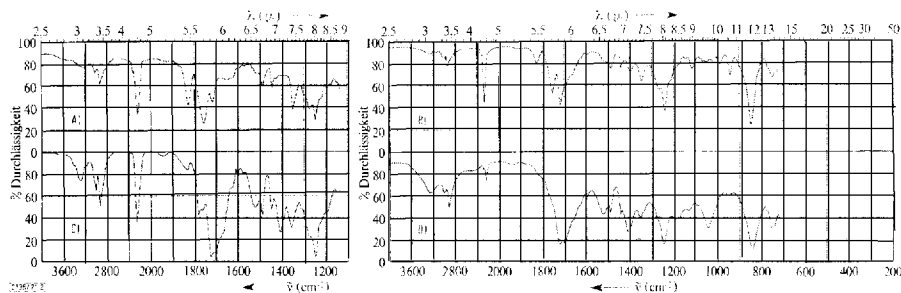
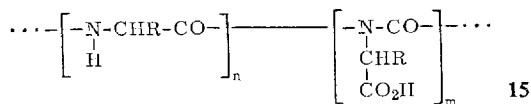
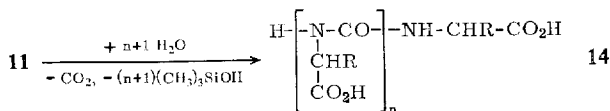
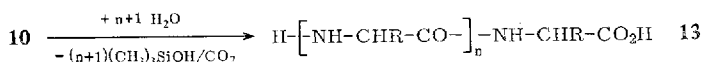
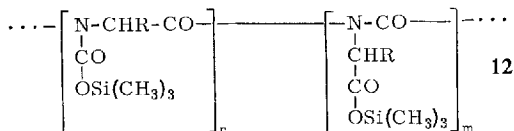
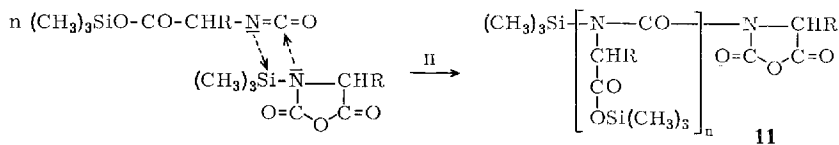
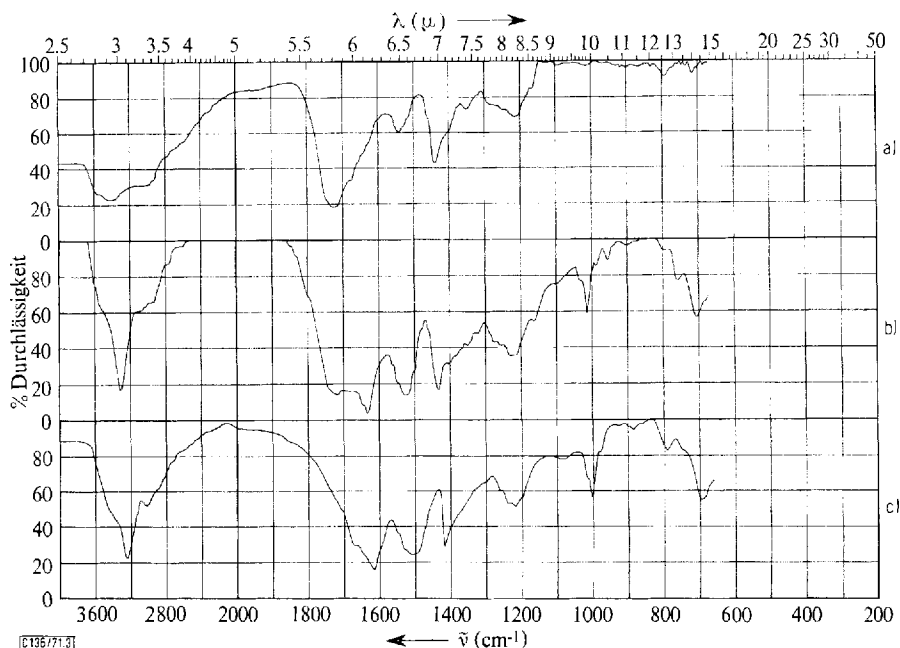


Abbildung 2. IR-Spektren von silyliertem DL-Phenylalanin-NCA **4/5** ( $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) in verschiedenen Stadien der Polykondensation:

- A) nach der Isolierung bei  $0^\circ$ ; ca. 2 Std. nach der Silylierung  
 B) nach weiteren 5 Std. bei  $+120^\circ$   
 C) nach weiteren 5 Std. bei  $+120^\circ$   
 D) nach weiteren 8 Std. bei  $+150^\circ$

Folgende experimentellen Befunde stützen diese Hypothese. Die Hydrolyse der durch Erhitzen von **4/5** entstandenen Reaktionsprodukte liefert stets eine in verdünnter Lauge lösliche (A) und eine unlösliche Fraktion (B). Das Verhältnis beider Fraktionen ist naturgemäß nicht konstant, sondern richtet sich nach der Art des Restes R in **4/5** sowie der Art des Erhitzens.

Aus der alkalischen Lösung A lassen sich durch Ansäuern amorphe Produkte ausfällen, bei welchen sich mit  $n/10$  NaOH gegen Phenolphthalein ca. 60–65% der für Struktur **14** berechneten Carboxylgruppen titrieren lassen. Da unter den gleichen Bedingungen auch für Polyacrylsäure nur 65–68% der berechneten Carboxylgruppen titriert werden, ist dieser niedrige Prozentsatz bei A zumindest teilweise auf Polyelektrolyteffekte zurückzuführen. Das IR-Spektrum dieser Polycarbonsäuren (**14**) zeigt eine Carbonylbande bei 5.8–5.9  $\mu$ . Bei der Titration der wenig löslichen Fraktionen B werden nur 30–35% der für Struktur **14** berechneten Carboxylgruppen gefunden. Die IR-Spektren der B-Fractionen zeigen neben der schon bei Fraktion A vorhandenen Carbonylbande noch eine zweite, ähnlich intensive Bande bei 6.1  $\mu$ , wie sie für Carbonsäureamide zu erwarten ist. Die B-Fractionen sind daher als Copolymere nach Art der Struktur **15** anzusehen. Das überwiegende Auftreten der sauren Anteile im Reaktionsprodukt zeigt, daß beim Erhitzen der Isomeren **4/5** (100–150°) vorwiegend Reaktion II abläuft, da das Gleichgewicht zwischen **4** und **5** mit steigender Temperatur zu Gunsten des Isocyanats **5** verschoben wird (vgl. Lit.<sup>12)</sup> (Abbild. 3).



Abbild. 3. Hydrolyseprodukte von polycondensiertem, silyliertem Glycin-NCA **4/5** ( $R = H$ ):  
 a) Fraktion A, Polycarbonsäure **14** ( $R = H$ ), b) Fraktion B, Copolymeres **15** ( $R = H$ ),  
 c) Polyglycin (**13**,  $R = H$ ) aus einem mittels Pyridin erhaltenen Polykondensat

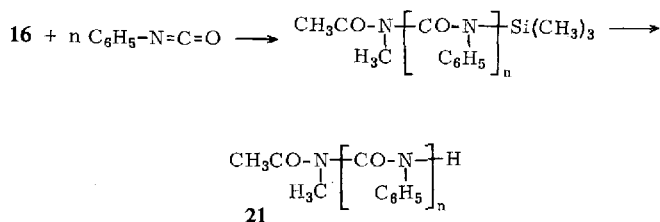
Annähernd einheitliche Polymere der Struktur **10**, d.h. Bedingungen, unter denen Reaktion I überwiegt, konnten dagegen nur durch Aufbewahren der Glycinderivate **4/5** ( $R = H$ ) bei Raumtemperatur in Gegenwart von Pyridin erzielt werden. Die





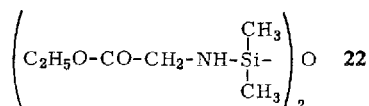
Isocyanaten reagieren als Carbonsäureamide<sup>14)</sup>. In diesem Zusammenhang sei nochmals betont, daß sich Urethane wesentlich schwieriger silylieren lassen als die *N*-Carbonsäure-anhydride **1** ( $R' = H$ ), die ebenso wie *N*-Methyl- und *N*-Äthylacetamid oder Butyrolactam schon bei 0–25° leicht silylierbar sind.

Die Umsetzungen der Verbindungen **16**–**18** mit Isocyanatoessigsäure-äthylester oder Phenylisocyanat verlaufen bei Raumtemperatur stark exotherm, während die nicht silylierten Amide auch bei längerem Erhitzen auf 100° nicht nennenswert mit diesen Isocyanaten reagieren. Sofern die Ausgangsprodukte in Tetrachlorkohlenstoff oder in Petroläther gelöst sind, fallen nach einiger Zeit viskose Polyadditionsprodukte aus. Aus dem Reaktionsprodukt von **16** und überschüssigem Phenylisocyanat wurden nach Hydrolyse der Trimethylsilyl-Endgruppe zwei kristalline Fraktionen gewonnen, deren O-, H- und N-Analysenwerte mit den Anfangsgliedern der homologen Reihe **21** ( $n = 2-4$ ) übereinstimmen:



Diese Art der Isocyanat-Polymerisation wurde schon von *Fink* untersucht, der diese Reaktion jedoch ausschließlich mit silylierten Aminen startete und zu dem Ergebnis kam, daß die Polymerisationsgrade durchweg unter 10 bleiben<sup>15)</sup>.

Insgesamt stützen diese Modellreaktionen die zuvor gegebene Formulierung der Polyreaktionen I und II, indem sie deutlich machen, daß die Silylsubstitution bei nicht basischen Stickstoffverbindungen zu einer erheblichen Reaktivitätssteigerung gegen elektrophilen Angriff führen kann (vgl. Lit. 7, 8)). Festgehalten sei jedoch, daß diese Folgerung keineswegs für alle silylierten Aminoverbindungen gilt, da gerade bei basischen Aminen die Silylsubstitution auch zu einem Reaktivitätsverlust führen kann. So ergaben Untersuchungen von *Rühlmann*<sup>16)</sup>, daß die Fähigkeit zur Esteraminolyse bei basischen Aminen durch die Silylierung erheblich vermindert wird. Die eigenen Beobachtungen, daß *N*-silylierte Glycin-alkylester lagerbeständig sind und ohne Zersetzung siedend — im Falle des Derivates **22** bei ca. 250° —, während der Glycin-äthylester schon bei Raumtemp. kondensiert, stimmen hiermit überein.



<sup>14)</sup> O. Bayer, Das Diisocyanat-Polyadditionsverfahren, S. 10, Carl Hanser Verlag, München 1963.

<sup>15)</sup> W. Fink, Dtsch. Bundes-Pat. 1 238 027 (16. 11. 1963), C. A. **67**, 90928u (1967).

<sup>16)</sup> K. Rühlmann, U. Kaufmann und D. Knopf, J. prakt. Chem. **18**, 131 (1962).

Diese unterschiedliche Wirkung der Silylsubstitution am Stickstoff ist darauf zurückzuführen, daß das Si-Atom gleichzeitig auf induktivem Weg die Elektronendichte am Nachbaratom erhöht und dessen freies Elektronenpaar über eine  $p_{\pi}$ - $p_{\pi}$ -Bindung beansprucht.

Ist daher — wie bei der Esteraminolyse — die Polarisierbarkeit des freien Elektronenpaares von Bedeutung, so resultiert eine Verminderung der Reaktivität. Bei nicht basischen Stickstoffverbindungen, deren Elektronenpaar ohnehin delokalisiert ist, überwiegt dagegen der induktive Effekt, der zu einer Reaktivitätssteigerung führt.

Tab. 2. Elektrophile Substitution *N*-silylierter Amide

Reaktionspartner	Reaktionsprodukte
<i>N</i> -Trimethylsilyl- <i>N</i> -methyl-acetamid (16) Benzoylchlorid	Trimethylchlorsilan 80 % <i>N</i> -Benzoyl- <i>N</i> -methyl-acetamid 94 % <sup>17, 18)</sup>
16 Acetanhydrid	Essigsäure-trimethylsilylester 96 % <sup>17)</sup> <i>N</i> -Acetyl- <i>N</i> -methyl-acetamid 94 % <sup>17, 19)</sup>
16 Bromessigsäure-äthylester	Trimethylbromsilan 98 % <i>N</i> -Acetyl-sarkosin-äthylester (20) 92 % <sup>17, 20)</sup>
16 Benzylchlorid	Trimethylchlorsilan 80 % <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methyl-acetamid 77 % <sup>17, 21)</sup>
16 Isocyanatoessigsäure-äthylester	Polyisocyanat mit Acetyl- und Trimethylsilyl-Endgruppe
16 Phenylisocyanat	Polyisocyanat mit Acetyl- und Trimethylsilyl-Endgruppe
<i>N</i> -Trimethylsilyl- <i>N</i> -äthyl-acetamid (17) Acetylchlorid	Trimethylchlorsilan 75 % <i>N</i> -Acetyl- <i>N</i> -äthyl-acetamid 93 % <sup>17, 22)</sup>
17 Acetanhydrid	Essigsäure-trimethylsilylester 83 % <i>N</i> -Acetyl- <i>N</i> -äthyl-acetamid 93 % <sup>17, 22)</sup>
17 Benzylbromid	Trimethylbromsilan 78 % <i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -äthyl-acetamid 85 %
<i>N</i> -Trimethylsilyl- $\gamma$ -butyrolactam (18) Benzoylchlorid	Trimethylchlorsilan 84 % <i>N</i> -Benzoyl- $\gamma$ -butyrolactam 90 % <sup>17, 23)</sup>
18 Isocyanatoessigsäure-äthylester	Polyisocyanat mit Lactam- und Trimethylsilyl-Endgruppe
<i>N</i> -Trimethylsilyl- <i>N</i> -äthoxycarbonyl- glycin-trimethylsilylester (19) Acetanhydrid	Essigsäure-trimethylsilylester 80 % <i>N</i> -Acetyl- <i>N</i> -äthoxycarbonyl-glycin-trimethyl- silylester 70 %

<sup>17)</sup> Obwohl die Reaktionsprodukte in der Literatur beschrieben sind, wurden zur Kontrolle C-, H- und N-Elementaranalysen ausgeführt.

<sup>18)</sup> E. Fraïnnet und F. Duboudin, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **262**, 1693 (1966).

<sup>19)</sup> Beilsteins Handbuch der org. Chemie, 4. Aufl., Hauptbd. 4, S. 59, Verlag Julius Springer, Berlin 1922.

<sup>20)</sup> R. Mozingo und K. Folkers, Chemistry of Penicillin, University Press, Princeton, 1949, C. A. **44**, 9431f (1950).

<sup>21)</sup> R. Boudet, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **233**, 796 (1951).

<sup>22)</sup> Lit.<sup>19)</sup>, S. 111, und I. Ergänzungswerk, S. 352.

<sup>23)</sup> W. Reppe et al., Liebigs Ann. Chem. **596**, 201 (1955).

**Beschreibung der Versuche**

*Silylierte N-Carbonsäure-anhydride 4/5* (s. Tab. 1)

A) *Silylierung mit N-Trimethylsilyl-amiden*: 0.1 Mol *Aminosäure-N-carbonsäure-anhydrid* (NCA) (**1**, R' = H) werden in 150 ccm trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst oder suspendiert und unter Eiskühlung mit 0.1 Mol *N-Trimethylsilyl-acetamid* bzw. *N-Trimethylsilyl-N,N'-diphenyl-harnstoff* bis zur vollständigen Lösung gerührt. Anschließend wird die Lösung vom ausgefallenen Acetamid bzw. *N,N'*-Diphenyl-harnstoff filtriert; Ausb. 94–98%. Diese Methode eignet sich am besten für relativ leicht lösliche NCAs wie die des Leucins, Valins oder Phenylalanins.

B) *Silylierung mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin*: 0.1 Mol NCA wird mit 11.5 g (0.1 Mol) *Trimethylchlorsilan* in ca. 200 ccm absol. trockenem THF gelöst und bei –5 bis 0° tropfenweise mit 10.1 g (0.1 Mol) *Triäthylamin* versetzt. Nach 10 Min. wird unter Feuchtigkeitsausschluß vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert.

Zur Isolierung der Trimethylsilylderivate werden die nach A oder B erhaltenen Lösungen zuerst i. Wasserstrahlvak., zuletzt i. Hochvak. von flüchtigen Produkten befreit; dabei soll die Temp. nicht für längere Zeit über 0° steigen; Ausb. 94–98%.

Allein beim Glycinderivat verbleibt ein wachsartig kristallines Produkt, das bei 43–45° schmilzt, doch nicht klar, sondern zu einer mit Flüssigkeit durchmischten Gallerte.

*N-Phenoxy-carbonyl-aminosäure-trimethylsilylester*: Zu 0.2 Mol eines *N-Trimethylsilyl-aminosäure-trimethylsilylesters* in 100 ccm absol. THF werden bei –10° 31 g (0.2 Mol) *Chlorameisensäure-phenylester* in 50 ccm absol. THF getropft. Das Gemisch wird 30 Min. bei 0° gerührt, dann auf +60° erwärmt und das THF sowie das abgespaltene *Trimethylchlorsilan* bei vermindertem Druck entfernt. Der flüssige Rückstand wird i. Hochvak. über einen Claisen-Aufsatz destilliert; Ausb. 65–75%. Isoliert wurden:

*N-Phenoxy-carbonyl-glycin-trimethylsilylester*: Sdp.<sub>0.001</sub> 140–142°,  $n_D^{20}$  1.4965.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Si (267.4) Ber. C 53.91 H 6.41 Gef. C 54.02 H 6.24

*O-Trimethylsilyl-N-phenoxy-carbonyl-DL-serin-trimethylsilylester*: Sdp.<sub>0.001</sub> 144–146°,  $n_D^{20}$  1.4776.

C<sub>10</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (369.6) Ber. C 52.00 H 7.36 Gef. C 52.19 H 7.57

Auch durch Silylierung der *N-Phenoxy-carbonyl-aminosäuren* mit stöchiometrischen Mengen *Trimethylchlorsilan/Triäthylamin* in THF bei 20° sind die *Silylester* erhältlich. Die *N-Phenoxy-carbonyl-aminosäuren* sind nach einem Eintopfverfahren aus den *Aminosäure-trimethylsilylester-hydrochloriden* leicht zugänglich<sup>24)</sup>.

*Silylierung von N-Phenoxy-carbonyl-aminosäure-trimethylsilylestern zu 6 und deren thermische Spaltung zu 4/5*: 0.2 Mol *Silylester* werden mit 27 g (0.25 Mol) *Trimethylchlorsilan* und 25 g (0.25 Mol) *Triäthylamin* 3 Stdn. in 500 ccm absol. Benzol (oder 6 Stdn. in Dioxan) zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird unter Feuchtigkeitsausschluß vom Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (**6**) wird bei 10–12 Torr schnell auf 120 bis 140° erhitzt, wobei die Spaltung der *N*-silylierten Urethangruppe eintritt. Ab 60° beginnt das abgespaltene *Phenoxytrimethylsilan* überzudestillieren, welches mit steigender Temp. zunehmende Mengen an *α-Isocyanato-carbonsäure-trimethylsilylester* (**5**) mitnimmt. Bei Aminosäuren mit größeren Substituenten als im Falle des Glycins und Alanins empfiehlt es sich, nach ca. 20 Min. auf Ölpumpenvak. überzugehen. Das erhaltene Destillat zeigt im IR-Spek-

<sup>24)</sup> H. R. Kricheldorf, *Synthesis* **1970**, 592.

trum neben der Isocyanat-Bande bei  $4.4 \mu$  ( $2270/\text{cm}$ ) auch die NCA-Carbonylbanden bei  $5.4$  und  $5.6 \mu$  ( $1860$  und  $1770/\text{cm}$ ). Der größte Teil des Produktes bleibt als gelartiges Polymerisat im Destillationskolben zurück. Aufgrund der in der Hitze schnell einsetzenden Polyaddition der Isomeren **4/5** muß die Spaltung und Destillation der Spaltprodukte schnell erfolgen. Eine saubere destillative Trennung von **5** und Phenoxyltrimethylsilan ist daher nicht möglich.

#### *Polyaddition silylierter NCAs (4/5)*

1) Die in der Kälte isolierten Monomeren **4/5** werden unter strengem Feuchtigkeitsschluß auf  $120$ – $140^\circ$  erhitzt, wobei eine zähe, gelartige rote Masse entsteht. Nach ca. 12 bis 24 Stdn. (je nach Aminosäure) verschwinden die charakteristischen IR-Absorptionen der Monomeren bei  $4.4 \mu$  ( $2270/\text{cm}$ ) und  $5.4/5.6 \mu$  ( $1860/1770/\text{cm}$ ), und eine neue Carbonylbande (oft aufgespalten) bei  $5.8$ – $5.9 \mu$  ( $1690$ – $1730/\text{cm}$ ) tritt auf. Sowohl Gewicht als auch analytische Zusammensetzung ändern sich in diesem Zeitraum nicht wesentlich. Beim Erhitzen auf über  $150^\circ$  erfolgt jedoch allmähliche Gasentwicklung, und die C-, H- und N-Werte steigen langsam an (Decarboxylierung).

2) Ein NCA **1** ( $R' = H$ ) wird wie oben beschrieben, aber in Dioxan, silyliert und das Filtrat im Ölbad auf  $120$ – $140^\circ$  erhitzt, wobei ein Teil des Dioxans abdestilliert. Durch Verminderung des Druckes wird im Lauf von 12–24 Stdn. weiteres Dioxan abgezogen. Wie bei 1) resultiert ein zähes, rotes Produkt.

3) Die Lösung des frisch silylierten NCAs **4/5** wird mit 20 ccm *Pyridin* versetzt und 2 Tage bei Raumtemp. belassen, wobei die Lösung viskos wird. Anschließend wird das THF i. Vak. (ohne starke Erwärmung) abgezogen (zuletzt i. Hochvak.), wofür mehrere Tage erforderlich sind. Es resultiert eine gelbe, durchscheinende, spröde Masse, die an der Luft hydrolysiert, wobei Hexamethyldisiloxan und  $\text{CO}_2$  frei werden.

#### *Hydrolyse der Polyadditionsprodukte von 4/5*

4) Die zuvor unter 1) und 2) erhaltenen Polymeren (aus 0.1 Mol Monomeregemisch) werden in ca. 300 ccm warmem Äthanol/Wasser (2:1) geschüttelt, bis vollständige Lösung eingetreten ist, wobei sich Hexamethyldisiloxan sowie  $\text{CO}_2$  entwickeln. Die Lösung (hat pH 3) wird mit 100 ccm 1 n *NaOH* versetzt und i. Vak. auf ca. 100 ccm eingengt. Das ausgefallene Produkt (Fraktion B) wird abfiltriert, neutral gewaschen und über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  getrocknet; Ausb. ca. 3–5 g.

Das Filtrat wird mit *Salzsäure* angesäuert, das ausgefallene Produkt (Fraktion A) ebenfalls über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  i. Vak. getrocknet; Ausb. 12–15 g.

Beim Aufarbeiten des Glycin-Polymerisat-Hydrolysats wird keine Natronlauge zugesetzt, sondern die wäßrige Lösung nach Abfiltrieren der Fraktion B zur Trockne gebracht, da sich die Fraktion A nicht mit Salzsäure fällen läßt. Beim Tyrosin-Derivat muß an Stelle der Lauge Natriumcarbonatlösung verwendet werden.

Zur Titration wurden die A- und B-Fractionen in wäßrigem Äthanol gelöst und mit  $n/10$  *NaOH* gegen Phenolphthalein titriert. Eine entsprechende Lösung von Natriumacetat und Phenolphthalein in wäßrigem Äthanol wurde als Standard für den Farbumschlag verwendet. Bezogen auf 1/1000 Mol Monomereinheit ( $\alpha$ -Isocyanato-carbonsäure) wurden bei den A-Fractionen 6.0–6.3 ccm, bei den B-Fractionen 2.7–3.5 ccm Natronlauge verbraucht.

Die A-Fractionen zeigen im IR-Spektrum eine breite Carbonylbande bei 5.8–5.9  $\mu$  ( $1690$ – $1730/\text{cm}$ ), die B-Fractionen Banden bei 5.8–5.9 und 6.0–6.1  $\mu$  ( $1640$ – $1670/\text{cm}$ ).

5) Das bei 3) im Falle des Glycin-Derivats unter *Pyridin*-Katalyse erhaltene Polymerisat wird gepulvert und in 150 ccm schwach salzsaurem, heißem *Wasser* gerührt, bis die unter Abscheidung von *Hexamethyldisiloxan* und  $CO_2$  verlaufende Hydrolyse beendet ist. Der farblose Niederschlag (ca. 6 g) wird abfiltriert, neutral gewaschen und i. Vak. getrocknet. Das Produkt erwies sich in allen gängigen Lösungsmitteln als unlöslich und zeigte in IR-Spektrum (s. S. 3137) und Elementaranalysen volle Übereinstimmung mit einem Polyglycin, welches durch Polymerisation von Glycin-NCA in THF/Pyridin erhalten worden war.

#### 2.5-Dioxo-piperazin:

$C_4H_6N_2O_2$  (114.2) Ber. C 42.10 H 5.33 N 24.55

#### Glycylglycin:

$C_4H_8N_2O_3$  (132.1) Ber. C 36.36 H 6.10 N 21.20

Gef. C 41.12 H 5.63 N 23.21

#### *Alkoholyse silylierter N-Carbonsäure-anhydride (4/5)*

Die THF-Lösung von 0.1 Mol frisch *silyliertem NCA (4/5)* wird bei  $0^\circ$  mit 0.1 Mol *Äthanol*, *Phenol* oder *Benzoessäure* versetzt und danach i. Vak. eingeeengt, wobei ein Teil des NCAs auskristallisiert. Zuerst wird mit 50 ccm Tetrachlorkohlenstoff, anschließend mit 100 ccm Petroläther verdünnt und das NCA abfiltriert; Ausb. 85–90%. Aus dem Filtrat lassen sich durch Destillation 80–85% *Phenoxytrimethylsilan* bzw. *Benzoessäure-trimethylsilylester* isolieren. Das *Äthoxytrimethylsilan* (Sdp.  $75^\circ$ ) läßt sich anhand des IR-Spektrums nachweisen. Maxima: 3.4  $\mu$  (2950/cm), 8 (1250), 11.7–12 (830–860).

#### *Elektrophile Substitution N-silylierter Amide (Tab. 2)*

*N-Acetyl-N-äthoxycarbonyl-glycin-trimethylsilylester*: 59 g (0.2 Mol) *N-Trimethylsilyl-N-äthoxycarbonyl-glycin-trimethylsilylester (19)* und 24.5 g (0.2 Mol) *Acetanhydrid* (über  $P_4O_{10}$  dest.) werden 4 Stdn. auf  $120^\circ$  erhitzt. Anschließend lassen sich bei vermindertem Druck zuerst ein Gemisch von *Essigsäure-trimethylsilylester* und *Acetanhydrid* und danach 36.5 g (70%) des farblosen, viskosen Produktes abdestillieren; Sdp.<sub>0.02</sub> 83–85°,  $n_D^{20}$  1.4407.

$C_{10}H_{19}NO_5Si$  (261.4) Ber. C 45.96 H 7.33 N 5.36 Gef. C 46.12 H 7.26 N 5.67

*N-Benzoyl-N-methyl-acetamid*: 29 g (0.2 Mol) *N-Trimethylsilyl-N-methyl-acetamid (16)* und 28.2 g (0.2 Mol) *Benzoylchlorid* werden bei Raumtemp. gemischt, wobei Erwärmung eintritt. Nach 10 Min. wird auf  $80^\circ$  erwärmt, und durch Verminderung des Drucks werden ca. 17 g (ca. 80%) *Trimethylchlorsilan* in die gekühlte Vorlage destilliert. Das verbleibende Produkt destilliert bei 92–94°/0.2 Torr (Lit.<sup>18</sup>): Sdp.<sub>1.5</sub> 132°, Ausb. 33 g (94%).

*N-Acetyl-N-methyl-acetamid*: 29 g (0.2 Mol) **16** und 21 g (0.2 Mol) *Acetanhydrid* (zuvor über  $P_4O_{10}$  destilliert) werden gemischt, auf  $100^\circ$  erwärmt und durch Verminderung des Drucks 26 g (96%) *Essigsäure-trimethylsilylester* abdestilliert. Das verbleibende Produkt destilliert bei 82–84°/12 Torr (Lit.<sup>19</sup>): Sdp. 192°; Ausb. 21 g (94%).

*N-Benzyl-N-methyl-acetamid*: 29 g (0.2 Mol) **16** und 25.5 g (0.2 Mol) *Benzylchlorid* werden unter Stickstoff 4 Stdn. auf  $170^\circ$  erhitzt und durch Verminderung des Drucks allmählich 17 g (80%) *Trimethylchlorsilan* abdestilliert. Das verbleibende Produkt destilliert bei 96 bis 98°/0.2 Torr (Lit.<sup>21</sup>): Sdp.<sub>11</sub> 148–150°; Ausb. 25 g (77%).

#### *N-Acetyl-N-äthyl-acetamid*

a) 32 g (0.2 Mol) *N-Trimethylsilyl-N-äthyl-acetamid (17)* und 16 g (0.2 Mol) *Acetylchlorid* werden gemischt, wobei Erwärmung eintritt. Durch Erwärmen auf  $80^\circ$  und Verminderung des Drucks lassen sich 16 g (75%) *Trimethylchlorsilan* abdestillieren. Die Destillation des Rückstandes bei 85–87°/16 Torr liefert 24 g (93%) Produkt (Lit.<sup>22</sup>): Sdp. 185–192°.

b) 32 g (0.2 Mol) **17** werden mit 21 g (0.2 Mol) *Acetanhydrid* (über  $P_4O_{10}$  dest.) gemischt, auf  $100^\circ$  erwärmt und bei vermindertem Druck zuerst 22 g (83%) *Essigsäure-trimethylsilylester* und anschließend 24 g (93%) Produkt abdestilliert.

*N-Benzyl-N-äthyl-acetamid*: 32 g (0.2 Mol) **17** und 34 g (0.2 Mol) *Benzylbromid* werden 4 Stdn. auf  $120^\circ$  erhitzt und anschließend durch Verminderung des Druckes 24 g (78%) *Trimethylbromsilan* abdestilliert. Die Destillation des Rückstandes liefert bei  $97-99^\circ/0.2$  Torr 30 g (85%) des farblosen, flüssigen Produktes;  $n_D^{20}$  1.5228.

$C_{11}H_{17}NO$  (177.2) Ber. C 74.54 H 8.53 N 7.90 Gef. C 74.26 H 8.61 N 8.09

*N-Acetyl-sarkosin-äthylester* (**20**): 29 g (0.2 Mol) *N-Trimethylsilyl-N-methyl-acetamid* (**16**) und 33.5 g (0.2 Mol) *Bromessigsäure-äthylester* werden zusammen auf  $100^\circ$  erhitzt und durch Verminderung des Druckes zuerst 30 g (98%) *Trimethylbromsilan* und schließlich bei 85 bis  $87^\circ/0.8$  Torr 29.5 g (92%) Produkt abdestilliert (Lit.<sup>20</sup>): Sdp.<sub>0.01</sub>  $80-84^\circ$ .

*N-Benzoyl- $\gamma$ -butyrolactam*: 30 g (0.2 Mol) *N-Trimethylsilyl- $\gamma$ -butyrolactam* (**18**) und 28 g (0.2 Mol) *Benzoylchlorid* werden gemischt und bei Raumtemp. 14 Stdn. aufbewahrt, wobei das Produkt schon weitgehend auskristallisiert. Durch Erhitzen auf  $100^\circ$  lassen sich bei vermindertem Druck 18 g (84%) *Trimethylchlorsilan* abdestillieren. Der Rückstand kann aus Essigester/Petroläther umkristallisiert werden; Ausb. 33 g (90%), Schmp.  $87-88^\circ$  (Lit.<sup>23</sup>):  $89^\circ$ ).

#### *Polyaddition von Isocyanaten*

a) 0.1 Mol eines *N-silylierten Amids* (**16**—**19**) werden mit 0.1 Mol (oder mehr) *Phenylisocyanat* oder *Isocyanatoessigsäure-äthylester* gemischt. Bei **16** und **17** steigt nach wenigen Min. die Temp. um ca.  $40^\circ$ . Nach mehrtägigem Aufbewahren bei  $-25^\circ$  ist eine zunehmende Viskosität sowie eine abnehmende Löslichkeit des Gemisches in unpolaren Lösungsmitteln (Petroläther, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff) festzustellen. Das Fortschreiten der Reaktion macht sich im IR-Spektrum an der Intensitätsverminderung der Isocyanatbande bei  $4.4 \mu$  ( $2270/cm$ ) sowie am Auftreten einer neuen Bande bei  $5.8 \mu$  ( $1730/cm$ ) bemerkbar. Mit dem silylierten Urcthan **19** konnte auch bei mehrtägigem Erwärmen auf  $+50^\circ$  keine Reaktion beobachtet werden.

b) 14.5 g (0.1 Mol) *N-Trimethylsilyl-N-methyl-acetamid* (**16**) und 24 g (0.2 Mol) *Phenylisocyanat* werden 6 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit je 100 ccm Petroläther 4mal kräftig durchgeschüttelt und der Petroläther jeweils dekantiert. Der verbleibende Sirup wird in 150 ccm THF aufgenommen, mit 20 ccm Äthanol versetzt und 1 Tag bei Raumtemp. belassen. Danach wird auf etwa die Hälfte eingengt; nach Zutropfen von Petroläther fallen zwei kristalline, siliciumfreie Fraktionen von jeweils ca. 4 g. Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

Berechnet für das Produkt **21**:

$n = 2$	$C_{17}H_{17}N_3O_3$ (311.3)	Ber. C 65.58 H 5.50 N 13.50
$n = 3$	$C_{24}H_{22}N_4O_4$ (430.5)	Ber. C 66.96 H 5.15 N 13.02
1. Fraktion		Gef. C 65.75 H 5.70 N 13.36
2. Fraktion		Gef. C 67.17 H 5.01 N 12.88

Beide Fraktionen haben, ohne exakten Schmp., einen Schmelzbereich zwischen  $160$  und  $180^\circ$  (bei Fraktion 2 etwas höher als bei Fraktion 1).

*1.3-Bis-[äthoxycarbonylmethylamino]-1.1.3.3-tetramethyl-disiloxan* (**22**): 70 g (0.5 Mol) *Glycin-äthylester-hydrochlorid* werden in 600 ccm trockenem Chloroform mit 51 g (0.25 Mol) *1.3-Dichlor-1.1.3.3-tetramethyl-disiloxan* vorgelegt und 101 g (1 Mol) *Triäthylamin* bei Siedehitze zugetropft. Die Lösung wird mit ca. 1 l Petroläther verdünnt, auf 0° gekühlt, vom Triäthylaminhydrochlorid filtriert, das Filtrat eingengt und das verbleibende Produkt i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>0.3</sub> 118–120°;  $n_D^{20}$  1.4356.

$C_{12}H_{28}N_2O_5Si_2$  (336.5) Ber. C 42.80 H 8.39 N 8.32 Gef. C 43.03 H 8.40 N 8.28

[136/71]