

Über die Si-N-Bindung. X¹⁾

Schutz von Aminogruppen durch den Trialkylsilylrest

Von KLAUS RÜHLMANN, URDA KAUFMANN und DIETER KNOPF

Inhaltsübersicht

Durch die Umsetzung von Oxy-, Thio- und Silylestern organischer Säuren mit Aminen oder Silylaminen wird gezeigt, daß die Reaktionsfähigkeit von Aminen durch Silylierung herabgesetzt wird. Damit gewinnt der Trialkylsilylrest Bedeutung als Aminoschutzgruppe bei Peptidsynthesen.

Das Siliciumatom zeigt in der Si-N-Bindung die Neigung, das freie Elektronenpaar des Stickstoffs in Form einer partiellen Doppelbindung zu fesseln²⁾³⁾⁴⁾. Deshalb wird der basische Charakter von Aminen durch ihre Verknüpfung mit einem Silylrest geschwächt. Da die Peptidverknüpfung dem S_N2-Mechanismus gehorcht, muß die mesomere Beanspruchung des freien Elektronenpaares am Stickstoff auch die Acylierbarkeit der Aminogruppe verringern. Damit erhält der Trialkylsilylrest eine Bedeutung bei Peptidsynthesen zum Schutz von Aminogruppen. Von besonderem Interesse sollte dabei die leichte Abspaltbarkeit des Trialkylsilylrestes durch solvolytisch wirkende Reagenzien (Wasser oder Alkohol) sein, denn andere Schutzgruppen werden unter derartig milden Bedingungen nicht angegriffen. Es sind daher neue Möglichkeiten der selektiven Abspaltung zur Synthese partiell geschützter Aminosäuren zu erwarten.

Der Einfluß des Silylrestes auf Aminogruppen wurde in einer Versuchsreihe über die Aminolyse von Oxy-, Thio- und Silylestern durch Amine oder Silylamine untersucht.

Reaktionen der Amine und Silylamine mit Estern

Ester von Carbonsäuren werden durch Amine aminolytisch gespalten⁵⁻¹⁰⁾). Dabei steigt die Aminolysegeschwindigkeit mit wachsender

¹⁾ IX. Mitt. K. RÜHLMANN u. U. KAUFMANN, Liebigs Ann. Chem. (im Druck).

²⁾ Eine Zusammenfassung hierauf bezüglicher Arbeiten findet sich bei H. GILMAN u. G. E. DUNN, Chem. Rev. **52**, 77 (1953).

³⁾ A. B. BURG u. G. S. KULJIAN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3103 (1950).

⁴⁾ M. BECKE-GOEHRING u. G. WUNSCH, Chem. Ber. **93**, 326 (1960).

⁵⁻¹⁰⁾ s. S. 128.

Basizität des Amins an¹¹⁾¹²⁾. Im folgenden werden nun Versuche beschrieben, in denen Carbonsäureester mit aliphatischen und aromatischen Silylaminen umgesetzt wurden.

Bei den Temperaturen, die für die Aminolysen mit freien Aminen Anwendung fanden, trat keine Reaktion ein. Da Aminolysen mit freien Aminen durch LEWIS-Säuren beschleunigt werden konnten¹³⁾¹⁴⁾, wurden die

Tabelle 1
Aminolyse von Carbonsäureestern mit Silylaminen in Gegenwart
von wasserfreiem Zinkchlorid als Katalysator

Versuch	Säure	Alkohol	Silylamin	Reaktions-temp.	Ausbeute an Amid (in %)
1	Essigsäure	Methanol	TMS-diäthylamin	70°	0
2	"	"	TMS-n-butylamin	70°	0
3	"	"	TMS-anilin	70°	0
4	"	Äthanol	TMS-diäthylamin	90°	0
5	"	"	TMS-n-butylamin	90°	0
6	"	"	TMS-anilin	90°	0
7	"	n-Amyl-alkohol	TMS-n-butylamin	150°	0
8	"	Phenol	TMS-n-butylamin	150°	96
9	n-Valeriansäure	Äthanol	TMS-n-butylamin	150°	0
10*)	Benzoesäure	Methanol	TMS-anilin	200°	100
11	"	Äthanol	TMS-diäthylamin	150°	0
12	"	"	TMS-n-butylamin	150°	0
13*)	"	"	TMS-anilin	200°	100

Die Reaktionszeit betrug allgemein 7 Stunden.

*) Reaktionszeit 1 Stunde.

TMS = Trimethylsilyl-

- ⁵⁾ R. SCHWYZER, Helv. chim. Acta **36**, 414 (1953).
⁶⁾ J. R. VAUGHAN jr. u. R. L. OSATO, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5553 (1951).
⁷⁾ TH. WIELAND u. D. STIMMING, Liebigs Ann. Chem. **579**, 97 (1953).
⁸⁾ P. J. HAWKINS u. J. PISKALNIKOW, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2771 (1955).
⁹⁾ R. N. WASHBURN, J. G. MILLER u. A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5963 (1958).
¹⁰⁾ M. GORDON, J. G. MILLER u. A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. **70**, 1946 (1948).
¹¹⁾ R. BALTZLY, J. M. BERGER u. A. A. ROTHSTEIN, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4149 (1950).
¹²⁾ E. McC. ARNETT, J. G. MILLER u. A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5635 (1950).
¹³⁾ P. K. GLASOE, J. KLEINBERG u. L. F. AUDRIETH, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2387 (1939).
¹⁴⁾ J. F. BUNNETT u. G. T. DAVIS, J. Amer. chem. Soc. **82**, 665 (1960).

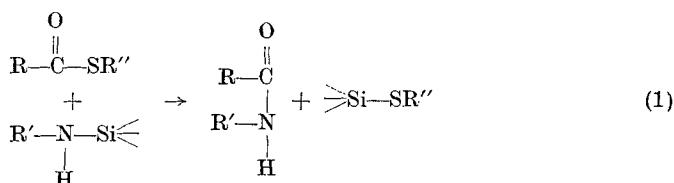
Reaktionen mit Silylaminen in Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid wiederholt.

Jedoch war bei niedrigen Temperaturen auch mit Zinkchlorid keine Umsetzung zu erzielen. Nur bei hohen Temperaturen gelang es, einige Ester mit Silylaminen zu spalten. In Tab. 1 sind die Ergebnisse der Versuche zusammengefaßt. Sie lassen die Schutzwirkung des Trialkylsilylrestes auf Amine deutlich erkennen, da alle untersuchten Ester mit den entsprechenden freien Aminen glatt zu Amiden reagierten.

Reaktionen der Amine und Silylamine mit Thioestern

Noch leichter als die normalen Ester werden die Thioester der Carbonsäuren aminolysiert. Thioester von Aminosäuren wurden, seitdem ihre Synthese gelang, gern als carboxylaktivierte Aminosäurederivate zu Peptidsynthesen verwendet¹⁵⁾¹⁶⁾. In Tab. 2 sind die Ergebnisse der Versuche über die Aminolyse der Thioester mit Aminen oder Silylaminen zusammengestellt.

Wieder zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Acylierbarkeit der Amine und Silylamine. In einer ganzen Reihe von Fällen wurden die Silylamine nicht angegriffen, obwohl die freien Amine glatt reagierten. Jedoch hing der Verlauf der Reaktionen auch von der Art des Mercaptans ab. So konnten mit Thiophenolestern alle Silylamine acyliert werden. Das bei bildeten sich Mercaptosilane und Amide.



Tab. 2 zeigt weiterhin, daß die Alkylreste am Siliciumatom des Silylamins offenbar nur geringen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit besitzen. Das N-Tri-n-propylsilyl-n-butylamin reagierte nahezu gleich gut mit Thiophenolacetat wie das entsprechende N-Trimethylsilylderivat.

Reaktionen der Amine und Silylamine mit Sylestern

Die Bildung von Anhydriden der Carbonsäuren mit Kieselsäure oder mit Alkylkieselsäuren bedeutet ebenfalls eine Aktivierung der Carboxylgruppe. Daher werden Acyloxysilane von Aminen leicht aminolytisch

¹⁵⁾ TH. WIELAND, E. BOKELMANN, L. BAUER, H. U. LANG u. H. LAU, Liebigs Ann. Chem. **583**, 129 (1953).

¹⁶⁾ TH. WIELAND u. W. SCHÄFER, Liebigs Ann. Chem. **576**, 104 (1952).

Tabelle 2
Aminolyse von Carbonsäurethioestern mit Aminen und Silylaminen

Ver- such	Säure	Mercaptan	Silylamin oder Amin	Kata- lysator	Reaktions- zeit u. -temp.	Ausbeute an Amid (in %)
1	Essig- säure	n-Butyl- mercaptan	Diäthylamin	—	2 h 60°	71
2	"	"	TMS-diäthylamin	ZnCl ₂	3 h 130°	0
3	"	"	n-Butylamin	—	2 h 60°	98
4	"	"	TMS-n-butylamin	ZnCl ₂	3 h 150°	78
5	"	Benzyl- mercaptan	TMS-n-butylamin	ZnCl ₂	3 h 150°	77
6	"	Thiophenol	TMS-diäthylamin	—	2 h 60°	97
7	"	"	TMS-n-butylamin	—	2 h 60°	99
8	"	"	TPS-n-butylamin	—	2 h 130°	94
9	n-Butter- säure	n-Butyl- mercaptan	Diäthylamin	—	10 h 60°	98
10	"	"	TMS-diäthylamin	ZnCl ₂	6 h 130°	0
11	"	"	n-Butylamin	—	2 h 60°	99
12	"	"	TMS-n-butylamin	ZnCl ₂	6 h 130°	0
13	Benzoe- säure	n-Butyl- mercaptan	Diäthylamin	—	10 h 60°	0
14	"	"	TMS-diäthylamin	ZnCl ₂	3 h 130°	0
15	"	"	n-Butylamin	—	2 h 60°	74
16	"	"	TMS-n-butylamin	ZnCl ₂	3 h 150°	0
17	"	Thiophenol	Diäthylamin	—	2 h 60°	60
18	"	"	TMS-diäthylamin	—	2 h 150°	68
19	"	"	"	—	5 h 150°	95
20	"	"	n-Butylamin	—	1 h 60°	91
21	"	"	TMS-n-butylamin	—	1 h 150°	96

TMS = Trimethylsilyl-, TPS = Tri-n-propylsilyl-

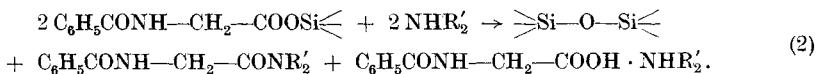
gespalten¹⁷⁾. Silylamine hingegen wirken unter den gleichen Bedingungen auf Silylester nicht ein. Nur in Gegenwart von Katalysatoren und bei drastischeren Bedingungen können in einigen Fällen Umsetzungen stattfinden¹⁸⁾. Die in diesem Zusammenhang mit Hippursäure-trimethylsilyl-ester¹⁹⁾ angestellten Versuche ergaben das erwartete Bild. Während Amine und Aminosäuren im allgemeinen acyliert wurden, blieben Silylamine unverändert.

¹⁷⁾ K. RÜHLMANN, J. prakt. Chem. (4) **9**, 315 (1959) u. K. RÜHLMANN, J. prakt. Chem. (4) **16**, 172 (1962).

¹⁸⁾ R. M. PIKE, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **80**, 819 (1961).

¹⁹⁾ F. A. HENGLERIN u. W. KNOCH, Makromolekulare Chem. **28**, 10 (1958).

Die Aminolyse des N-Benzoylglycin-trimethylsilylesters mit Aminen oder Aminosäuren gehörte im wesentlichen Gl. 2 [vgl. 17)].



Mit Aminosäuren gelang es auf diese Weise, wie Tab. 3 zeigt, N-Benzoyldipeptide zu gewinnen. Die Ausbeuten sind jedoch, dem Reaktionsschema entsprechend, nicht über 50% des eingesetzten Hippursäure-silylesters zu steigern.

Tabelle 3
Die Aminolyse des N-Benzoylglycin-trimethylsilylesters

Aminoverbindung	Lösungsmittel	Temp. in °	Zeit in h	Amid	Ausbeuten an Salz	Disiloxan
n-Butylamin . . .	Äther	20	5	48%	48%	85%
Anilin	Äther	20	24		keine Umsetzung	
"	Äther	40	24		keine Umsetzung	
"	Benzol	80	24	40%	58%**) *)	
"	ohne	170	2	72%	25%**) 88%	
Cyclohexylamin .	Äther	40	5	42%	54%	81%
Benzylamin . . .	Äther	20	5	41%	57%	72%
Piperidin	Benzol	80	5	35%	63%	*)
Diäthylamin . . .	Äther	40	5		keine Umsetzung	
Diphenylamin . .	ohne	150	2		keine Umsetzung	
Glycin	ohne	160	0,5	37%	54%**) 78%	
Alanin	ohne	160	0,5	29%	61%**) 84%	
Phenylalanin . . .	ohne	160	0,5	35%	58%**) 72%	

*) nicht bestimmt

**) Hippursäure

Mit Silylaminen hingegen reagierte der N-Benzoylglycin-trimethylsilylester weder bei 4 Std. Erhitzen in siedendem Äther, noch bei 2 Std. Kochen in Benzol oder 1 Std. Kochen in Xylool.

In allen untersuchten Fällen zeigte sich eine deutliche Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit von Aminen, wenn der N des Amins mit einem Silylrest verknüpft wurde.

Beschreibung der Versuche

Reaktionen der Silylamine mit Estern (Versuche zu Tab. 1)

Bemerkungen zur Berechnung der Ausbeuten: Die durch Destillation der Reaktionsgemische erhaltenen Fraktionen wurden durch ihre Brechungsexponenten und Analysenwerte charakterisiert. Bei fast allen Versuchen lagen die Siedepunkte der Ausgangs- und auch der Endprodukte nahe beieinander. Die destillative Trennung war daher sehr schwierig und häufig nicht genügend. Der Vergleich der erhaltenen Analysenwerte

mit den berechneten ergab, daß selbst die ersten und letzten Fraktionen nur in wenigen Fällen analysenreine Produkte waren. Die Zusammensetzung der Fraktionen mußte daher auf rechnerischem Wege aus den Analysenwerten bestimmt werden. Da die C-, H- und N-Werte jedoch eine bestimmte zulässige Fehlergrenze besitzen, sind entsprechende Fehler auch in den errechneten Konzentrationen enthalten. Diese Fehler müssen bei den Ausbeuteangaben berücksichtigt werden.

Versuche 1—7: In einem 100-ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Thermometer wurden jeweils 0,2 Mol Ester und 0,2 Mol Silylamin mit 0,1 g wasserfreiem Zinkchlorid auf die in Tab. 1 angegebene Temperatur erhitzt. Nach etwa 7 Stunden wurde das Zinkchlorid unter Stickstoff abfiltriert und die Reaktionsprodukte durch fraktionierte Destillation zunächst unter Normaldruck und dann im Vakuum getrennt. Bei allen Versuchen wurden die eingesetzten Verbindungen unverändert zurückgewonnen.

Versuch 8: 27 g (0,2 Mol) Essigsäurephenylester und 29 g (0,2 Mol) N-Trimethylsilyl-n-butylamin wurden mit 0,1 g Zinkchlorid 7 Stunden auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch eine Glasfritte in die Destillationsapparatur eingesaugt und destilliert. Dabei konnten 0,5 g (2%) Silyl-n-butylamin und 0,3 g (1%) Essigsäurephenylester zurückgewonnen werden. Daneben entstanden 31,2 g (95%) Trimethylsiloxybenzol²⁰⁾ und 22 g (96%) Essigsäure-n-butylamid.

Versuch 9: Der Versuch verlief analog den Versuchen 1—7.

Versuch 10: 20 g (0,15 Mol) Benzoesäuremethylester und 25 g (0,15 Mol) N-Trimethylsilyl-anilin wurden mit 0,1 g Zinkchlorid 1 Stunde auf 200° erhitzt. Dabei destillierten 15 g (96%) Trimethylmethoxysilan ab. Zurück blieben 29,7 g (100%) Benzanilid. Das Zinkchlorid wurde zum Teil beim Abdestillieren des Methoxysilans mitgerissen. Der Rest verblieb im festen Rückstand und wurde beim Umkristallisieren des Benzanilids entfernt.

Versuche 11 u. 12: Diese Versuche verliefen analog den Versuchen 1—7.

Versuch 13: 22,5 g (0,15 Mol) Benzoesäureäthylester und 25 g (0,15 Mol) N-Trimethylsilyl-anilin wurden mit 0,1 g Zinkchlorid 1 Stunde auf 200° erhitzt. Dabei destillierten 16,7 g (94%) Trimethyläthoxysilan ab. Zurück blieben 30 g (100%) Benzanilid.

Reaktionen der Amine und Silylamine mit Thioestern (Versuche zu Tab. 2)

Versuch 1: 15 g (0,11 Mol) Thioessigsäure-S-butylester wurden mit 8,2 g (0,11 Mol) Diäthylamin 2 Stunden auf 60° erhitzt. Durch Destillation des Reaktionsgemisches wurden 2,1 g (26%) Diäthylamin und 3,9 g (26%) Thioester zurückgewonnen. Außerdem waren 5,3 g (52%) n-Butylmercaptopan und 9,2 g (71%) Diäthylacetamid entstanden.

Versuch 2: Molare Mengen N-Trimethylsilyl-diäthylamin und Thioessigsäure-S-butylester wurden in Gegenwart von Zinkchlorid 3 Stunden auf 130° erhitzt. Es trat keine Umsetzung ein.

Versuch 3: 21 g (0,16 Mol) Thioessigsäure-S-butylester wurden mit 11,6 g (0,16 Mol) n-Butylamin 2 Stunden auf 60° erwärmt. Durch Destillation wurden 13,6 g (95%) n-Butylmercaptopan und 18 g (98%) n-Butylacetamid erhalten.

Versuch 4: 26 g (0,196 Mol) Thioessigsäure-S-butylester und 28,5 g (0,196 Mol) N-Trimethylsilyl-n-butylamin wurden mit 0,1 g Zinkchlorid 3 Stunden auf 150° erhitzt. Nach längerem Stehen wurde das Zinkchlorid abfiltriert und das Filtrat destilliert. Es wurden 3,8 g (13%) Silylamin und 4,6 g (18%) Thioester zurückgewonnen. Daneben entstanden 25 g (79%) S-Trimethylsilyl-n-butylmercaptopan und 17,7 g (78%) n-Butylacetamid.

²⁰⁾ S. H. LANGER, S. CONNELL u. J. WENDER, J. Org. Chemistry **23**, 50 (1958).

Versuch 5: 16 g (0,095 Mol) Thioessigsäure-S-benzylester und 14 g (0,095 Mol) N-Trimethylsilyl-n-butylamin wurden mit 0,1 g wasserfreiem Zinkchlorid 3 Stunden auf 150° erhitzt. Die Lösung wurde über Nacht stehen gelassen. Danach ließ sich das Zinkchlorid abfiltrieren. Das Filtrat wurde destilliert. Es enthielt 15,2 g (82%) S-Trimethylsilyl-benzylmercaptan und 8,4 g (77%) n-Butylacetamid.

Für diesen Versuch gilt das eingangs Gesagte in besonderem Maße. Einmal lagen die Siedepunkte der beiden Verbindungen nahe beieinander, zum anderen unterschieden sich auch die Analysenwerte nur wenig. Die Berechnung der Ausbeuten war daher nur in Annäherung möglich.

Versuch 6: 7,6 g (0,05 Mol) Thioessigsäure-S-phenylester und 7,3 g (0,05 Mol) N-Trimethylsilyl-diäthylamin wurden 2 Stunden auf 60° erwärmt. Danach wurde das Gemisch destilliert. Es wurden 5,6 g (98%) S-Trimethylsilyl-thiophenol und 9 g (97%) Diäthylacetamid erhalten.

Versuch 7: 11,5 g (0,076 Mol) Thioessigsäure-S-phenylester und 11 g (0,076 Mol) N-Trimethylsilyl-n-butylamin wurden zusammengegeben. Dabei erwärmte sich die Mischung auf etwa 60°. Die Temperatur wurde noch 2 Stunden auf dieser Höhe gehalten. Danach wurde destilliert. Es konnten 13,4 g (97%) S-Trimethylsilyl-thiophenol und 8,6 g (99%) n-Butylacetamid gewonnen werden.

Versuch 8: 23 g (0,15 Mol) Thioessigsäure-S-phenylester und 33,4 g (0,15 Mol) N-Tri-n-propylsilyl-n-butylamin erwärmten sich beim Zusammengeben bis auf 70°. Die Temperatur wurde dann 2 Stunden lang auf 130° gehalten. Die Destillation des Gemisches ergab 1,1 g (4,8%) Thioester und 1,2 g (8,6%) Silylbutylamin zurück. Neu entstanden waren 16,2 g (94%) n-Butylacetamid und 35,5 g (89%) S-Tri-n-propylsilyl-thiophenol.

S-Tri-n-propylsilyl-thiophenol

C₁₅H₂₆SSi (266,51) ber. C 67,60 H 9,83 Si 10,53

gef. C 67,30 H 9,93 Si 10,51

K_p_{0,8} 112–113° n_D²⁰ 1,5219 d₄²⁰ 0,9389.

Versuch 9: 13 g (0,08 Mol) Thiobuttersäure-S-butylester wurden mit 6 g (0,08 Mol) Diäthylamin 10 Stunden auf 60° erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch destilliert. Dabei konnten 6,9 g (95%) n-Butylmercaptan und 11,3 g (98%) Diäthylbutyramid isoliert werden.

Versuch 10: Molare Mengen Thiobuttersäure-S-butylester und N-Trimethylsilyl-diäthylamin wurden in Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid 6 Stunden auf 130° erhitzt. Bei der Destillation wurden die Ausgangsprodukte unverändert zurückgewonnen.

Versuch 11: 16 g (0,1 Mol) Thiobuttersäure-S-butylester wurden mit 7,3 g (0,1 Mol) n-Butylamin zusammengegeben. Die Mischung erwärmte sich von allein bis auf etwa 40°. Nach zweistündigem Erhitzen auf 60° wurde das Gemisch destilliert. Dabei gelang es, 8 g (88%) n-Butylmercaptan und 14,2 g (99%) n-Butylbutyramid zu isolieren.

Versuch 12: Der Versuch mit N-Trimethylsilyl-n-butylamin verlief analog Versuch 10.

Versuch 13: Molare Mengen Thiobenzoësäure-S-butylester und Diäthylamin wurden 10 Stunden auf 60° erwärmt. Es fand keine Umsetzung statt.

Versuch 14: Molare Mengen Thiobenzoësäure-S-butylester und N-Trimethylsilyl-diäthylamin wurden in Gegenwart von Zinkchlorid 3 Stunden auf 130° erhitzt. Auch hierbei fand keine Umsetzung statt.

Versuch 15: 16,6 g (0,087 Mol) Thiobenzoësäure-S-butylester und 6,3 g (0,087 Mol) n-Butylamin wurden 2 Stunden auf 60° erwärmt. Durch Destillation des Gemisches wurden 1,5 g (24%) n-Butylamin und 3,3 g (20%) Thioester zurückgewonnen. Daneben wurden 5,6 g (72%) n-Butylmercaptan und 11,2 g (74%) n-Butylbenzamid isoliert.

Versuch 16: Äquimolare Mengen Thiobenzoësäure-S-butylester und N-Trimethylsilyl-n-butylamin wurden in Gegenwart von Zinkchlorid 3 Stunden auf 150° erhitzt, ohne daß eine Umsetzung eintrat.

Versuch 17: 7,4 g (0,035 Mol) Thiobenzoësäure-S-phenylester wurden mit 2,5 g (0,035 Mol) Diäthylamin 2 Stunden auf 60° erhitzt. Bei der Destillation des Reaktionsgemisches wurden 2,5 g (34%) Thiobenzoësäure-S-phenylester, 2,3 g (61%) Thiophenol und 3,7 g (60%) Diäthylbenzamid erhalten.

Versuch 18: 10 g (0,047 Mol) Thiobenzoësäure-S-phenylester und 6,8 g (0,047 Mol) N-Trimethylsilyl-diäthylamin wurden 2 Stunden auf 150° erhitzt. Danach wurde das Gemisch destilliert. 1,9 g (28%) Silylamin wurden zurückgewonnen und 5,6 g (68%) Diäthylbenzamid isoliert.

Versuch 19: Die in Versuch 18 angegebenen Mengen wurden 5 Stunden auf 150° erhitzt. Dabei wurden nur noch 0,3 g (4%) Silylamin zurückgewonnen und dafür 7,8 g (92%) S-Trimethylsilyl-thiophenol und 7,8 g (95%) Diäthylbenzamid erhalten.

Versuch 20: 10,7 g (0,05 Mol) Thiobenzoësäure-S-phenylester und 3,7 g (0,05 Mol) n-Butylamin wurden 1 Stunde auf 60° erwärmt. Zu Beginn verlief die Reaktion unter kräftiger Eigenerwärmung. Durch Destillation konnten 5,4 g (97%) Thiophenol und 8 g (91%) n-Butylbenzamid gewonnen werden.

Versuch 21: 10,7 g (0,05 Mol) Thiobenzoësäure-S-phenylester und 7,2 g (0,05 Mol) N-Trimethylsilyl-n-butylamin wurden 1 Stunde auf 150° erhitzt. Die Destillation des Reaktionsproduktes ergab 8,3 g (91%) S-Trimethylsilyl-thiophenol und 8,5 g (96%) n-Butylbenzamid.

Reaktionen von Aminen und Silylaminen mit Hippursäure-trimethylsilylester (Versuche zu Tab. 3)

Mit n-Butylamin: 7,3 g (0,1 Mol) n-Butylamin wurden während einer Stunde zu 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester in 200 ml Äther getropft. Nach vierstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat destilliert. Es enthielt 6,9 g (85%) Hexamethyldisiloxan. Der Niederschlag wurde mit 200 ml Wasser versetzt. Dabei blieben 11,2 g (48%) Hippursäure-n-butylamid (Blättchen vom Schmp. 129°) ungelöst. Der wäßrige Auszug wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Er enthielt 12,1 g (48%) n-Butylammoniumhippurat (Schmp. 81°).

Mit Anilin: a) 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester und 9,3 g (0,1 Mol) Anilin wurden in 200 ml Äther 24 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Es trat keine Umsetzung ein.

b) Die gleichen Mengen wurden 24 Stunden unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Es trat keine Umsetzung ein.

c) Die gleichen Mengen Hippursäure-trimethylsilylester und Anilin wurden 24 Stunden in siedendem Benzol gerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat destilliert. Es gelang nicht, Benzol und Hexamethyldisiloxan sauber voneinander zu trennen. Durch Ausziehen mit Wasser konnten 10,2 g (40%) Hippursäureanilid (Schmp. 220°²¹) von 15,8 g (58%) Hippursäure und Anilin getrennt werden.

d) Die gleichen Mengen Hippursäure-trimethylsilylester und Anilin wurden ohne Lösungsmittel auf etwa 170° erhitzt. Dabei destillierte ein Gemisch von Trimethylsilanol und Hexamethyldisiloxan ab. Nach zweistündigem Erhitzen wurde der Kolben abgekühlt,

²¹) R. SCHWYZER, M. FEURER u. B. ISELIN, Helv. chim. Acta **38**, 83 (1955).

wobei sein Inhalt erstarrte. Durch Ausziehen mit Wasser wurden 18,4 g (72%) Hippursäureanilid (Schmp. 220°) von 6,8 g (25%) Hippursäure und Anilin abgetrennt. Das Silanol-Disiloxan-Gemisch ergab bei nochmaliger Destillation 88% Hexamethyldisiloxan.

Mit Cyclohexylamin: 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester in 200 ml siedendem Äther wurden unter Rühren während einer Stunde mit 9,9 g (0,1 Mol) Cyclohexylamin in 30 ml Äther versetzt. Nach zusätzlichem vierstündigen Rühren wurde filtriert und wie üblich aufgearbeitet. Es wurden 6,6 g (81%) Hexamethyldisiloxan, 10,9 g (42%) Hippursäurecyclohexylamid (Schmp. 165°²¹) und 15,1 g (54%) Cyclohexylammoniumhippurat (Schmp. 146°) erhalten.

Mit Benzylamin: 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester und 10,7 g (0,1 Mol) Benzylamin in 200 ml Äther wurden 5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde wie beschrieben aufgearbeitet. Es waren 5,8 g (72%) Hexamethyldisiloxan, 11,0 g (41%) Hippursäurebenzylamid (Schmp. 163°) und 16,3 g (57%) Benzylammoniumhippurat (Schmp. 130°) entstanden.

Mit Piperidin: 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester und 8,5 g (0,1 Mol) Piperidin in 200 ml Benzol wurden 5 Stunden unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Danach wurde filtriert und der Niederschlag wie üblich aufgearbeitet. Es konnten 8,5 g (35%) Hippursäurepiperidid (Schmp. 90,5°) und 16,5 g (63%) hippursaures Piperidin (Blättchen vom Schmp. 123,5°) isoliert werden. Die destillative Trennung von Hexamethyldisiloxan und Benzol gelang nicht.

Mit Diäthylamin: 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester und 7,3 g (0,1 Mol) Diäthylamin wurden in 200 ml Äther 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Es trat keine Umsetzung ein.

Mit Diphenylamin: 25,1 g (0,1 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester und 16,9 g (0,1 Mol) Diphenylamin wurden ohne Lösungsmittel 2 Stunden auf 150° erhitzt. Es trat keine Umsetzung ein.

Mit Glycin: 12,6 g (0,05 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester und 1,88 g (0,025 Mol) Glycin wurden im Ölbad etwa eine halbe Stunde unter Rühren auf 160° erhitzt. Dabei löste sich die Aminosäure in der Schmelze auf und 3,2 g (78%) Hexamethyldisiloxan destillierten ab. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde die Schmelze zerkleinert und aus Wasser fraktioniert kristallisiert. Sie enthielt 4,8 g (54%) Hippursäure (Schmp. 190°) und 4,4 g (37%) N-Benzoylglycyl-glycin (Schmp. 208°).

$C_{11}H_{12}N_2O_4$ (236,24)	ber. C 55,93	H 5,12	N 11,86
	gef. C 55,90	H 5,19	N 11,68

Mit Alanin: In der gleichen Weise wurden 12,6 g (0,05 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester mit 2,2 g (0,025 Mol) Alanin umgesetzt. Bei diesem Versuch wurden 3,4 g (84%) Hexamethyldisiloxan, 5,5 g (61%) Hippursäure (Schmp. 190°) und 3,6 g (29%) N-Benzoylglycyl-alanin (Schmp. 202°) erhalten.

$C_{12}H_{14}N_2O_4$ (250,31)	ber. C 57,58	H 5,64	N 11,19
	gef. C 57,30	H 5,60	N 11,19

Mit Phenylalanin: Analog wurden 12,6 g (0,05 Mol) Hippursäure-trimethylsilylester mit 4,2 g (0,025 Mol) Phenylalanin umgesetzt. 2,9 g (72%) Hexamethyldisiloxan, 5,2 g (58%) Hippursäure (Schmp. 190°) und 5,6 g (35%) N-Benzoylglycyl-phenylalanin (Schmp. 174°) konnten isoliert werden.

$C_{18}H_{18}N_2O_4$ (326,37)	ber. C 66,25	H 5,56	N 8,55
	gef. C 65,85	H 5,60	N 8,76

Mit Silylaminen: Jeweils 25,1 g (0,1 Mol) N-Benzoylglycin-trimethylsilylester wurden mit 14,5 g (0,1 Mol) N-Trimethylsilyl-n-butylamin 17,1 g (0,1 Mol) N-Trimethylsilyl-cyclohexylamin oder 14,5 g (0,1 Mol) N-Trimethylsilyl-diäthylamin gemischt und 4 Stunden in siedendem Äther (Kp. 36°) erhitzt.

Die gleichen Gemische wurden dann noch 2 Stunden in Benzol (Kp. 80°) oder 1 Stunde in Xylool (Kp. 140°) gekocht.

In keinem Fall trat eine Umsetzung ein.

Darstellung des N-Benzoylglycin-trimethylsilylestes [vgl. ¹⁹]

a) 20,1 g (0,1 Mol) Natriumhippurat in 250 ml Äther wurden unter Rühren mit 10,8 g (0,1 Mol) Trimethylchlorsilan versetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde filtriert und das Filtrat destilliert. Die Ausbeute betrug 19,6 g (78%).

b) 14,5 g (0,1 Mol) N-Trimethylsilyl-diäthylamin wurden in 250 ml Benzol gelöst. Zu der siedenden Lösung wurden 17,9 g Hippursäure in kleinen Portionen zugefügt. Das freiwerdende Diäthylamin wurde über eine mit Methanoldampf geheizte Kolonne abgetrieben. Nachdem alle Hippursäure in Lösung gegangen war, wurde destilliert. Die Ausbeute betrug 21,5 g (86%).

N-Benzoylglycin-trimethylsilylester

$C_{12}H_{17}NO_3Si$ (251,37) ber. C 57,34 H 6,82 N 5,57 Si 11,17
 gef. C 57,12 H 6,89 N 5,48 Si 10,18

Kp_{0,5} 160° Schmp. 74° n_D²⁰ (unterkühlte Schmelze) 1,5145.

Dresden, Hochschule für Verkehrswesen, Lehrstuhl Chemie, und
Halle, Martin-Luther-Universität, Institut für Organische Chemie.

Bei der Redaktion eingegangen am 14. Februar 1962.