

FLUORESZIERENDE SILANE ALS OH-SELEKTIVE SCHUTZGRUPPEN

LEOPOLD HORNER * und JOHANN MATHIAS *

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, Johann-Joachim-Becher-Weg 18-20, D-6500 Mainz (B.R.D.)

(Eingegangen den 10. August 1984)

Summary

Fluorescent tertiary silanes are synthesized which, under cesium fluoride/imidazole activation, discriminate between primary and secondary OH groups. Serine n-butylamide reacts with [5-dimethylamino(1-naphthyl)]dimethylsilane (**1**) and diisopropyl[5-dimethylamino(1-naphthyl)]silane (**2**) to form the silyl ethers (–)-L-3-[5-dimethylamino(1-naphthyl)]-dimethylsilyloxy]serine n-butylamid (**14**) and (–)-L-3-[diisopropyl[5-dimethylamino(1-naphthyl)]silyloxy]serine n-butylamid (**15**) exclusively. The silyl ethers are cleaved on treatment with H_2F_2 , forming the corresponding fluorescent silyl fluorides.

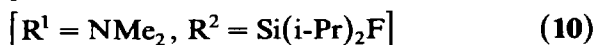
Absorption and fluorescence data as well as stability data for the hydrolysis and cleavage by fluoride ions are reported for some silyl ethers.

Zusammenfassung

Tertiäre Silane werden synthetisiert, die fluoreszieren und Cäsiumfluorid/Imidazol-aktiviert zwischen primären und sekundären OH-Gruppen unterscheiden. Serin-n-butylamid bildet z.B. mit [5-Dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (**1**) und Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan (**2**) selektiv nur die Silylether (–)-L-3-[5-Dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silyloxy]-serin-n-butylamid (**14**) und (–)-L-3-[Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silyloxy]-serin-n-butylamid (**15**). Aus den Silylethern erhält man mit H_2F_2 die entsprechenden fluoreszierenden Silylfluoride. Daten für die Absorption und Fluoreszenz werden bekanntgegeben.

Angaben zur Hydrolysebeständigkeit und zur Spaltung durch Fluoridionen werden für einige Silylether mitgeteilt.

* Auszug aus der Dissertation, Universität Mainz 1983.



Aus den Silylethern, z.B. **5** und **7**, erhält man in bekannter Weise mit H_2F_2 die Fluoride **9** und **10**.

Absorptions- und Fluoreszenzspektren der Verbindungen 1–10

Die UV-Absorptionsspektren der 1-(5-Dimethylaminonaphthyl)-siliziumverbindungen haben zwei Maxima bei ca. 320 und ca. 250 nm, wie Fig. 1 für Methoxy-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (**4**) zeigt.

Die (9-Anthryl)-silane, z.B. **3**, sind durch zwei Absorptionsbereiche bei ca. 370 und 260 nm gekennzeichnet.

Die molaren Extinktionskoeffizienten κ_1 der Naphthyl- und Anthrylderivate sind vergleichbar gross und liegen im Bereich von 5000 bis 10000 $\text{l mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$. Die molaren Extinktionskoeffizienten κ_2 der 9-Anthrylderivate sind aber im Vergleich zu denen der Naphthyl- und Anthrylderivate um einen Faktor von ca. 10 grösser. Dies bedeutet für

(Fortsetzung s. S. 180)

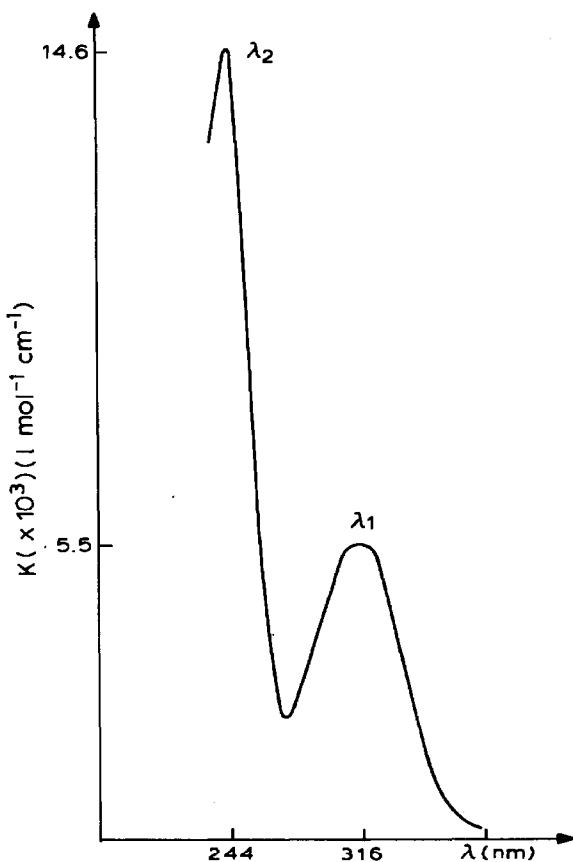


Fig. 1. Absorptionsspektrum von Methoxy-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (**4**) in Isopropanol ($13 \times 10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$).

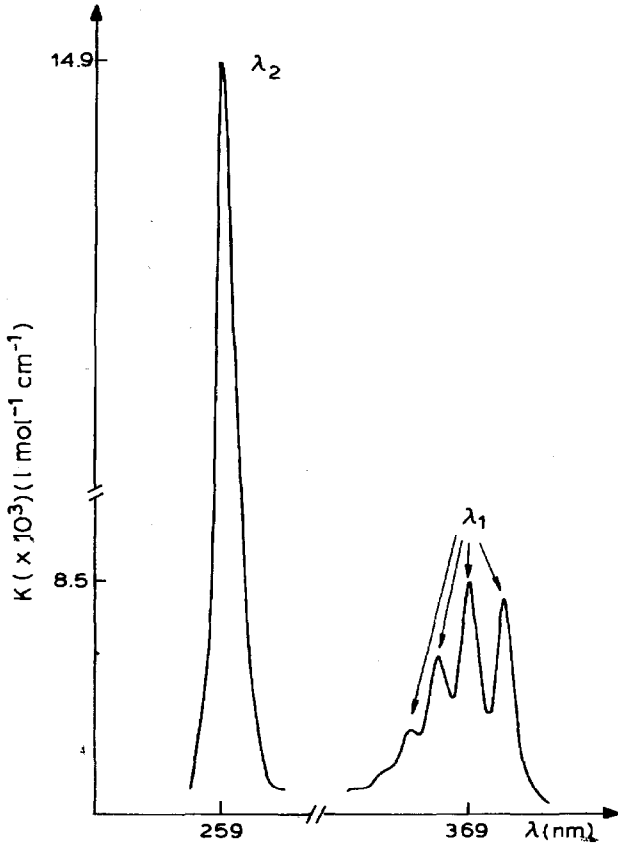


Fig. 2. Absorptionsspektrum von (9-Anthryl)-dimethyl-silan (3) in CH_2Cl_2 ($6.6 \times 10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$ für λ_1 bzw. $6.6 \times 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ für λ_2).

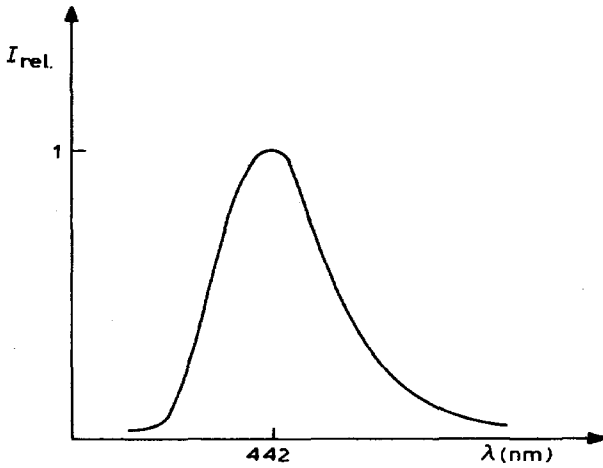


Fig. 3. Fluoreszenzspektrum von Methoxy-[5-dimethylamino-1-naphthyl]-dimethyl-silan (4) in Isopropanol ($1.7 \times 10^{-3} \text{ mol l}^{-1}$).

TABELLE 1. ABSORPTIONS- UND FLUORESCENZEIGENSCHAFTEN SILYLIERTER VERBINDUNGEN IN ISOPROPANOL UND IN DICHLORMETHAN (λ_1 = Absorptionsmaximum I (nm); κ_1 = Mol. Extinktionskoeffizient ($l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) in λ_1 . λ_2 = Absorptionsmaximum II (nm); κ_2 = Mol. Extinktionskoeffizient ($l \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) in λ_2 . λ_A = Anregungsmaximum der Fluoreszenz (nm); λ_E = Emissionsmaximum der Fluoreszenz (nm); $I_{\text{rel.}}$ = Relative Fluoreszenzintensität. Fluoreszenz Farbe = blau)

| Verbindung | λ_1 | κ_1 | λ_2 | κ_2 | λ_A | λ_E | $I_{\text{rel.}}$ |
|----------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------------|
| 4 | 316 | 5520 | 244 | 14680 | 362 | 442 | 1 |
| 1 | 317 | 5110 | 246 | 10600 | 362 | 435 | 0.8 |
| 5 | 316 | 5810 | 245 | 14860 | 368 | 445 | 0.7 |
| 6 | 318 | 5430 | 245 | 14300 | 366 | 444 | 1.1 |
| 2 | 318 | 5750 | 246 | 13590 | 367 | 443 | 0.7 |
| 7 | 317 | 6020 | 246 | 14780 | 366 | 443 | 1.2 |
| 9 | 326 | 5250 | 249 | 14830 | 379 | 449 | 1.1 |
| 10 | 325 | 5570 | 249 | 15150 | 377 | 446 | 1.1 |
| 3 | 389 | 7850 | | | | 422 | 65.3 |
| | 369 | 8530 | 259 | 149090 | 403 | 444 | 33.9 |
| | 350 | 5800 | | | | | |
| | 336 | 3180 | | | | | |
| 8 | 388 | 7200 | | | | 424 | 1.5 |
| | 368 | 8010 | 256 | 130630 | 403 | 446 | 1 |
| | 350 | 5430 | | | | | |
| | 336 | 2730 | | | | | |
| 11 | 318 | 5770 | 246 | 14480 | 366 | 446 | 1.6 |
| 12 | 320 | 5470 | 247 | 13910 | 366 | 445 | 1.4 |
| 13 | 326 | 4920 | 276 | 7870 | 377 | 445 | 0.8 |
| | | | 248 | 17134 | | | |
| 14 | 325 | 5400 | 231 | 15080 | 369 | 448 | 1.1 |
| 15 | 320 | 4230 | 247 | 9140 | 368 | 448 | 1 |
| A ^a | 338 | 4400 | 250 | 13400 | 348 | 486 | 0.8 |

^a Fluoreszenz Farbe ist grün.

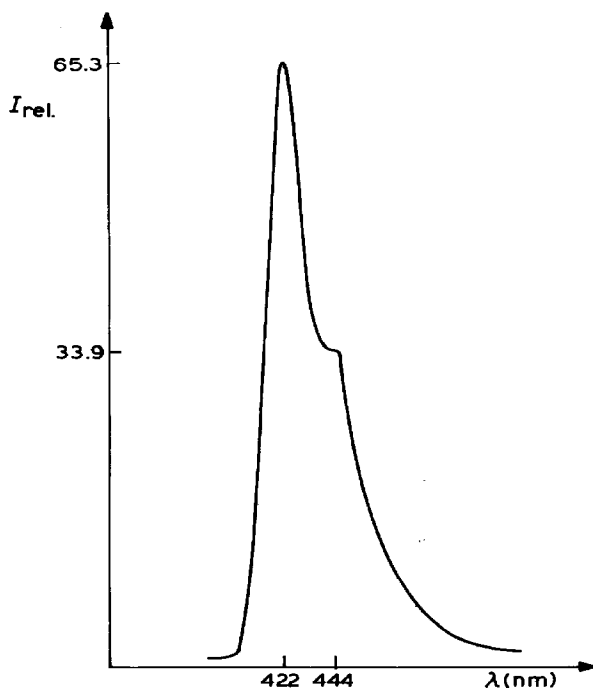


Fig. 4. Fluoreszenzspektrum von (9-Anthryl)-dimethyl-silan (3) in CH_2Cl_2 ($4.3 \times 10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$).

die Analytik eine erhöhte Nachweisempfindlichkeit der (9-Anthryl)-silylverbindungen.

Im Fluoreszenzspektrum zeigen die Naphthylderivate eine breite, unstrukturierte Bande (Fig. 3).

Tabelle 1 zeigt, dass sich die Fluoreszenzspektren der Naphthylderivate nur wenig in der Lage und in der Fluoreszenzintensität des Emissionsmaximums (um 440 nm) unterscheiden. Zum Vergleich wird willkürlich dem Methoxy-[5-dimethylamino(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (**4**) die Fluoreszenzintensität 1 zugeordnet.

Die 9-Anthryl-derivate zeigen zwei recht dicht beieinander liegende Banden (Fig. 4), die, wie Tab. 1 demonstriert, sich im Vergleich zu den Naphthylsiliziumverbindungen besonders in der Fluoreszenzintensität unterscheiden.

Analog zu den bereits beschriebenen 5-Dimethylamino-naphthyl-phosphoryl-derivaten (A) [4] z.B. [$R^1 = NMe_2$, $R^2 = P(O)(OEt)_2$] ist die Absorption bei λ_1 für das Auftreten der Fluoreszenz verantwortlich.

Diskriminierungsstudien an Diolen mit primären und sekundären OH-Gruppen mit dem Silan **2** unter CsF/Im-Aktivierung

Das Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan (**2**) wurde mit den Modellverbindungen **B**, **C** und **D** (Cytidin) umgesetzt (Tab. 2).

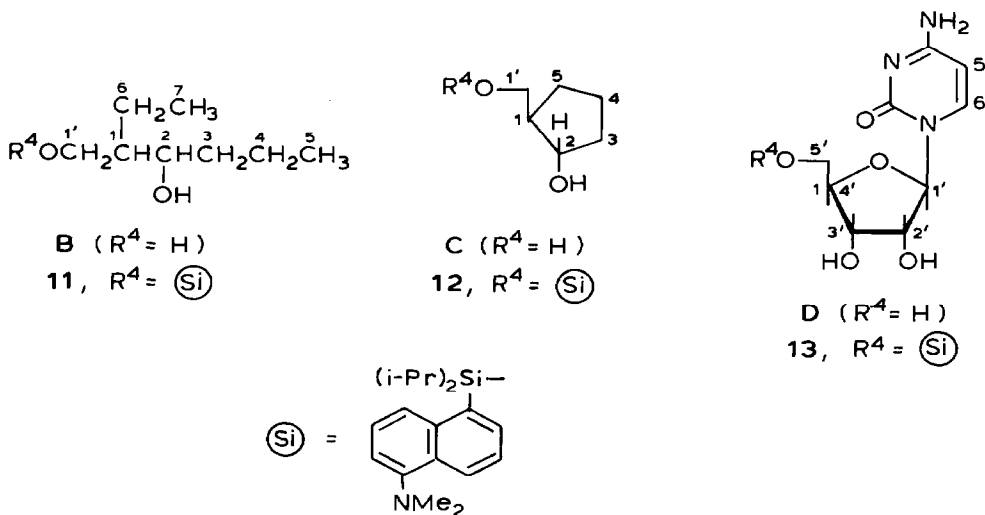


TABELLE 2

MONOSILYLIERUNG VON DI- UND TRIOLEN UNTER CsF/IM-AKTIVIERUNG MIT **2** BEI RAUMTEMPERATUR (Die Ausbeuten beziehen sich auf isolierte Silylether)

| Alkohole | Silylether | Ausb. (%) | Lösungsmittel | Silylether | |
|----------|------------|-----------|---------------|------------|-----------------------|
| | | | | primär (%) | sekundär/mehrfach (%) |
| B | 11 | 78 | DMF | > 95 | Spur |
| C | 12 | 63 | DMF/THF | > 95 | Spur |
| D | 13 | 39 | DMF | 83 | 17 |

TABELLE 3

¹³C-NMR-SPEKTROSKOPISCHE DATEN DER SILYLETHER 11–13 (δ (ppm) [5,6])

| | C ^{1'} | C ¹ | C ² | C ³ | C ⁴ | C ⁵ | C ⁶ | C ⁷ |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 11 | 65.76 | 46.75 | 73.88 | 37.58 ^a | 21.17 ^a | 14.09 ^a | 19.45 ^a | 12.37 ^a |
| Δ | +2.12 | +0.78 | -0.35 | +0.09 | 0 | +0.29 | +0.19 | +0.33 |
| 12 | 67.58 | 49.53 | 78.23 | 33.94 | 25.97 | 21.64 ^a | | |
| Δ | +2.32 | -0.02 | +1.39 | -0.26 | -0.40 | -0.08 | | |
| | C ^{1'} | C ^{2'} | C ^{3'} | C ^{4'} | C ^{5'} | C ⁵ | C ⁶ | |
| 13 | 89.39 | 68.87 | 74.23 | 83.08 | 62.92 | 93.62 | 140.70 | |
| Δ | -0.71 | -1.68 | -0.87 | -2.17 | +1.07 | -2.03 | -2.10 | |

^a Kann nicht eindeutig zugeordnet werden.

Die Silylether **11**, **12** und **13** konnten durch Chromatographie auf Kieselgel dank der Fluoreszenz mit grosser Sicherheit getrennt und rein erhalten werden.

Die Ursache für die relative niedrige Ausbeute an Monosilylether des Cytidins und die relativ schlechte Selektivität sehen wir in der geringen Löslichkeit des Cytidins **D** in aprotischen Lösungsmitteln. So lösen sich 10 mmol Cytidin erst in 50 ml DMF, d.h. erst in der 10-fach grösseren Menge an Lösungsmittel als bei den Modellverbindungen **B** und **C**. Die in Tab. 2 für **D** angegebenen Werte beziehen sich auf 10 mmol **D** in 25 ml DMF, d.h. nur 50% an **D** waren homogen gelöst. In 50 ml DMF (**D** homogen gelöst) liegt die Ausbeute an **13** unter Standardbedingungen bei nur 15%. Für die erfolgreiche chemoselektive Konkurrenzsilyletherung ist Voraussetzung: (a) die homogene Lösung und (b) eine Konzentration von ca. 10 mmol der Alkohole in ca. 5 ml DMF. Bei grösseren Verdünnungen treten noch unbekannte Nebenreaktionen in den Vordergrund.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan entfaltet eine dem Triisopropylsilan vergleichbare Selektivität [5]. Die mit **2** silylierten Alkohole können auf Grund ihrer Fluoreszenz leicht detektiert werden.

Die Struktur der Silylether **11**, **12** und **13** wurde ¹³C-NMR-spektroskopisch auf Grund der literaturbekannten Tieffeldverschiebungen [5,6] abgesichert (Tab. 3).

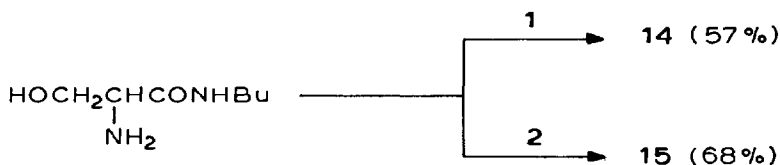
Das spektroskopische Verhalten der Silylether **11**, **12** und **13** (Tab. 1) entspricht der Erwartung. Eine Abhängigkeit von der Art der am Silizium gebundenen Liganden ist nicht zu erkennen.

Fluoreszenzmarkierung von L-Serin-n-butylamid

Wie bereits beschrieben [4], gelingt die *O*-Fluoreszenzphosphorylierung von L-Serin-n-butylamid chemoselektiv gesteuert mit dem 1-[5-Dimethylamino-naphthyl]-phenylphosphinsäurefluorid (**E**) ($R^1 = NMe_2$, $R^2 = PhP(O)F$) und die *N*-Fluoreszenzphosphorylierung mit dem entsprechenden Phosphinsäurechlorid (**F**) ($R^1 = NMe_2$, $R^2 = PhP(O)Cl$). Wir haben gefunden, dass die Hydroxylgruppe des L-Serinbutylamids CsF/Imidazol-aktiviert mit den Silanen **1** und **2** nach Schema 2 in die entsprechenden Silylether übergeführt werden kann. Die primäre Aminogruppe reagiert unter diesen Bedingungen nicht.

Die Silylierung von L-Serin-n-butylamid und die Spaltung von **15** läuft ohne

SCHEMA 2



(R = Me, 14 ; R = i-Pr, 15)

Racemisierung ab. So erhält man aus 15 mit 40%iger H_2F_2 L-Serin-n-butylamid mit dem ursprünglichen Drehwert. Auch die Absorptions- und Fluoreszenzspektren fügen sich gut in das Gesamtbild ein, wie Tab. 1 zeigt.

Spaltungsverhalten der fluoreszierenden Silylether 5, 7 und 8

Schutzgruppen von präparativem Wert sollten (a) eine Mindesthydrolysestabilität aufweisen und (b) durch spezielle Reagentien (z.B. Fluoridionen) oder spezifisch verlaufende Operationen (z.B. katalytische Hydrierung oder Elektroreduktionen) gezielt abspaltbar sein. Die aus 1, 2 und 3 hervorgehenden fluoreszierenden Silylether müssen sich in Bezug auf ihre Hydrolysestabilität an den bereits von anderen Arbeitskreisen eingeführten Silylschutzgruppen, z.B. t-Butyl-dimethylsilyl- oder t-Butyl-diphenylsilyl- oder Triisopropylsilylgruppen messen lassen. Cunico und Bedell [7] haben am Beispiel der Silylbutylether, die über die drei oben genannten Silylchloride hergestellt wurden, vergleichende Hydrolysestudien durchgeführt. Zum Vergleich wurden die Werte dieser Autoren in die Tab. 4 übernommen.

Tabelle 4 zeigt, dass die Einführung von zwei Isopropylgruppen in 7 zu einer deutlich erhöhten Basenstabilität führt, die sogar die Stabilität von t-BuMe₂SiOBu übertrifft. Auch die Säurebeständigkeit von 7 ist besser als diejenige von t-BuMe-SiOBu und (i-Pr)₃SiOBu.

Vergleichbar gut und problemlos verläuft die Fluorolyse mit nicht solvatisierten

TABELLE 4

HALBWERTSZEITEN DER SPALTUNG EINIGER BUTOXY-SILANE R_3SiOBu (in min bzw. h)

| R_3Si | H^+ ^a | OH^- ^b | F^- ^c |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| t-BuMe ₂ Si | <1 [7] | 60 [7] | - |
| t-BuPh ₂ Si | 244 [7] | < 4 h [7] | - |
| (i-Pr) ₃ Si | 18 [7] | 14 h [7] | <1 |
| 5 | <1 | < 2 | < 2 |
| 7 | 60 | 90 | < 2 |
| 8 | < 2 | < 1 | < 2 |

^a 1% HCl/95% EtOH (22°C). ^b 5% NaOH/95% EtOH (90°C). ^c 2 Äquivalente [(n-Bu)₄N]F · 3H₂O/THF (22°C).

Fluoridionen.

Zusammenfassend kann für die fluoreszierende Diisopropyl-[5-dimethylamino(1-naphthyl)]-silyl-Schutzgruppe festgestellt werden:

- (a) Sie ist O-selektiv und diskriminiert sehr gut zwischen primären und sekundären OH-Gruppen.
- (b) Sie ist im sauren und alkalischen Bereich ausreichend stabil.
- (c) Sie kann problemlos und schonend unter CsF/Im-Aktivierung eingeführt und fluorolytisch abgespalten werden.
- (d) Die Silylether haben einen hohen molaren Extinktionskoeffizienten und damit eine hohe Nachweisempfindlichkeit.
- (d) Durch die Fluoreszenz im sichtbaren Bereich sind die entsprechenden Silylether analytisch leicht zu erkennen. Dieser Vorteil gilt besonders für die Chromatographie.

Experimenteller Teil

Die von uns benutzten Geräte sowie die Vorschriften zur CsF/Im-aktivierten Silyletherbildung aus tertiären Silanen und Alkoholen können Lit. 5 entnommen werden. EHC = Electrode Heating Current.

Literaturbekannte Verbindungen: 5-Brom-1-dimethylaminonaphthalin [4,8], Chlor-dimethyl-silan [9], Chlor-diisopropyl-silan [10], 9-Bromanthracen [11], *trans*-2-Hydroxy-methylcyclopentanol [12].

Synthese der fluoreszierenden tertiären Silane 1, 2 und 3

[5-Dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (1)

Zur Grignardlösung, hergestellt aus 5.15 g (0.211 mol) Magnesium, 50.5 g (0.202 mol) 1-Brom-5-dimethylaminonaphthalin in 40 ml Ether/12 ml THF gibt man 52 ml Benzol und kocht 3 h unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird entfernt und durch 100 ml THF ersetzt. Diese Lösung tropft man in eine Lösung von 32 ml (0.21 mol) Chlor-dimethyl-silan in 100 ml THF ein und rührt über Nacht bei 30°C. Man dampft ein, nimmt den Rückstand in 250 ml Ether auf und hydrolysiert mit gesättigter NH₄Cl-Lösung. Der Etherrückstand wird durch Destillation gereinigt. Gelbliches Öl.

Ausb. 65% d.Th., Sdp. 100°C (0.03 Torr) $n_D^{24} = 1.5988$.

IR (ν , NaCl): 2130 (SiH); 1255 (SiMe); 1185, 1090, 1070 cm⁻¹ (Si-Naphthyl). ¹H-NMR 60 MHz, (δ (ppm), CDCl₃): 0.45 (d, 6H, Me₂Si); 2.8 (s, 6H, NMe₂); 4.8 (quint. 1H, SiH); 6.85–8.35 (m, 6H, Naphthyl).

Gef.: C, 72.91; H, 8.28; N, 6.26. C₁₄H₁₉NSi (229.4) ber.: C, 73.30; H, 8.35; N, 6.11%.

Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan (2) wird analog mit Chlor-diisopropylsilan erhalten.

Ausb. 57% d.Th., Sdp. 102°C (0.01 Torr). IR (ν , NaCl): 2110 (SiH); 1270 (i-PrSi); 1190, 1075 cm⁻¹ (Si-Naphthyl). ¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃): 0.95–1.2 (m, 14H, i-Pr₂Si); 2.95 (s, 6H, NMe₂); 4.5 (t, 1H, SiH); 7.15–8.75 (m, 6H, Naphthyl). FI-MS: 11 kV, EHC 0 mA; $m/e = 285$ (M⁺, 100%).

Gef.: C, 74.63; H, 10.05; N, 5.71. C₁₈H₂₇NSi (285.5) ber.: C, 75.72; H, 9.53; N, 4.91%.

TABELLE 5
EXPERIMENTELLE ANGABEN ZUR HERSTELLUNG DER SILYLETHER 4-8

| Silan g (mmol) | Alkohol g (mmol) | CsF g (mmol) | Im g (mmol) | Lösungs- mittel (ml) | Reaktions- dauer (min) | Silyl ether | Ausb. (% d.Th.) | Schmp. Sdp. (°C (Torr)) | Bemerkungen |
|-------------------------|---|-----------------|----------------|----------------------------|------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------|---------------------|
| 1 | CH ₃ OH | | | | | 4 [4] | | | |
| 1 4.01 (17.5) | n-C ₄ H ₉ OH 1.33 (18) | 0.24(1.6) | 0.1(1.5) | DMF (10) | 15 | 5 | 86 | 160 (0.01) | $n_D^{22} = 1.5615$ |
| 1 2.29 (10) | Dimethyl- amino- ethanol 0.89 (10) | 0.23(1.5) | 0.17(2.5) | DMF (5) | 1 | 6 | 73 | 130 (0.001) | $n_D^{22} = 1.5647$ |
| 2 5 (17.5) | n-C ₄ H ₉ OH 1.33 (18) | 0.24(1.6) | 0.1(1.5) | DMF (10) | 5 | 7 | 69 | 108 (0.025) | $n_D^{23} = 1.5523$ |
| 3 4.17 (17.5) | n-C ₄ H ₉ OH 1.33 (18) | 0.24(1.6) | 0.1(1.5) | DMF (10) | 10 | 8 | 72 | 160 (0.01) | |

(9-Anthryl)-dimethyl-silan (3)

Zu einer Lösung aus 57.17 g (0.22 mol) 9-Bromanthracen in 860 ml absol. und entgastem Ether gibt man nacheinander jeweils unter Eiskühlung (a) 190 ml (0.241 mol) n-Butyllithium einer 15%igen Lösung in n-Hexan, (b) 25.5 g (0.284 mol) Chlordimethylsilan. Nach 3 Tagen Rühren bei 25°C filtriert man unter N₂ ab und dampft das Filtrat ein. Man nimmt in Ether auf, hydrolysiert mit Wasser und reinigt durch fraktionierte Destillation.

Ausb. 54% d.Th., Sdp. 125–130°C (0.01 Torr) Schmp. 47–51°C (blassgelbe Verbindung).

IR (ν , KBr): 2150 (SiH); 1435 (Si-Anthryl); 1255 (MeSi); 1150 cm⁻¹ (Si-Anthryl). ¹H-NMR (δ (ppm), 60 MHz, CDCl₃): 0.75 (m, 6H, Me₂Si); 5.5 (quint., 1H, SiH); 7.15–8.7 (m, 9H, Anthryl). FD-MS: 11 kV, EHC 0 mA; $m/e = 236$ (M⁺, 100%). Gef.: C, 81.89; H, 7.19. C₁₆H₁₆Si (236.4) ber.: C, 81.30; H, 6.82%.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur CsF/Im-aktivierten Silyletherbildung aus tertiären Silanen und Alkoholen

In einem Kolben, ausgerüstet mit Magnetrührer, einem Quickfit mit Siliconmembran und einem Hahn, der mit einer Gasbürette verbunden ist, werden 17.5 mmol Silan und 1.6 mmol CsF vorgelegt. Eine Lösung aus 18 mmol des Alkohols und 1.5 mmol Imidazol in 5 ml DMF wird eingespritzt und die Gasentwicklung volumetrisch verfolgt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 15 min) dampft man ein und gibt Petrolether (40–70°C) zum Destillationsrückstand. Nach Filtration wird eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Die Einheitlichkeit der Silylether wird gaschromatographisch überprüft. (OV 17, 250°C). Die experimentellen Daten der nach dieser Arbeitsweise hergestellten Silylether enthält die Tab. 5.

Weitere analytische Daten für die Silylether 5–8

5 IR (ν , NaCl): 1260 (SiMe); 1100 (SiOC); 1070 cm⁻¹ (Si-Naphthyl). ¹H-NMR (δ (ppm), 90 MHz, CDCl₃): 0.52 (s, 6H, Me₂Si); 0.85 (t, 3H, Me); 1.20–1.60 (m, 4H, CH₂CH₂); 2.86 (s, 6H, NMe₂); 3.60 (t, 2H, CH₂O); 7.02–8.39 (m, 6H, Naphthyl). FD-MS: 11 kV, EHC 0 mA; $m/e = 301$ (M⁺, 100%).

Gef.: C, 70.63; H, 9.05; N, 4.78. C₁₈H₂₇NOSi (301.5) ber.: C, 71.71; H, 9.03; N, 4.65%.

6 IR (ν , NaCl): 1250 (SiMe); 1180, 1090, 1070 (Si-Naphthyl); 1040 cm⁻¹ (SiOC). ¹H-NMR (δ (ppm), 60 MHz, CDCl₃): 0.5 (s, 6H, SiMe₂); 2.15 (s, 6H, NMe₂); 2.4 (t, 2H, NCH₂); 2.85 (s, 6H, Naphthyl-NMe₂); 3.65 (t, 2H, OCH₂); 6.9–8.45 (m, 6H, Naphthyl).

Gef.: C, 67.98; H, 8.92; N, 8.53. C₁₈H₂₈N₂OSi (316.5) ber.: C, 68.30; H, 8.92; N, 8.85%.

7 IR (ν , NaCl): 1305 (i-PrSi); 1090 (SiOC); 1070 cm⁻¹ (Naphthyl-Si). ¹H-NMR (δ (ppm), 90 MHz, CDCl₃): 0.85–1.15 (m, 17H, i-Pr₂Si, Me); 1.27–1.73 (m, 4H, CH₂CH₂); 2.87 (s, 6H, NMe₂); 3.81 (t, 2H, CH₂O); 7.01–8.38 (m, 6H, Naphthyl).

Gef.: C, 73.82; H, 9.80; N, 4.32. C₂₂H₃₅NOSi (357.6) ber.: C, 73.89; H, 9.87; N, 3.92%.

8 IR (ν , NaCl): 1260 (SiMe); 1095 cm⁻¹ (SiOC). ¹H-NMR (δ (ppm), 90 MHz, CDCl₃): 0.74 (s, 6H, Me₂Si); 0.87 (t, 3H, Me); 1.16–1.73 (m, 4H, CH₂CH₂); 3.60 (t, 2H, CH₂O); 7.30–8.72 (m, 9H, Anthryl).

Gef.: C, 78.01; H, 8.12. C₂₀H₂₄OSi (308.5) ber.: C, 77.87; H, 7.84%.

Fluor-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethylsilan (9)

1 g (3.3 mmol) Butoxy-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethylsilan (**5**) wird im Teflongefäß mit 2 ml 40%iger H_2F_2 versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird verdünnt, mit Toluol versetzt und mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Aus der organischen Phase wird durch Kugelrohrdestillation eine gelbe Flüssigkeit gewonnen, deren Reinheit gaschromatographisch überprüft wird (OV 17, 250°C).

Ausb. 82% d.Th., Sdp. 100°C (0.02 Torr).

IR (ν , NaCl): 1265 (SiMe); 1180, 1145, 1105, 1060 (Si-Naphthyl); 840 cm^{-1} (SiF). 1H -NMR (δ (ppm), 90 MHz, $CDCl_3$): 0.62 (d, 6H, Me_2Si); 2.85 (s, 6H, NMe_2); 6.98–8.41 (m, 6H, Naphthyl).

Gef.: C, 66.03; H, 7.23; N, 6.63. $C_{14}H_{18}FNSi$ (247.4) ber.: C, 67.97; H, 7.33; N, 5.66%.

*Selektive Monosilylierung von Diolen mit primären und sekundären OH-Gruppen mit Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]silan (2)**2-Ethyl-1-[diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silyloxy]-hexan-3-ol (11)*

Zu 2.86 g (10 mmol) des Silans **2** und 0.23 g (1.5 mmol) CsF wird eine Lösung aus 1.46 g (10 mmol) 2-Ethylhexandiol-1,3 (**B**) und 0.14 g (2 mmol) Imidazol in 5 ml DMF gespritzt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 2 h) wird im Ölpumpenvakuum eingedampft und in Petrolether (40–70°C) aufgenommen. Nach Filtration und Eindampfen erhält man 4.09 g Rohprodukt, das dünnschichtchromatographisch untersucht wird (Kieselgelplatte, 10% Essigsäureethylester/90% Petrolether (40–70°C), R_f (**11**) = 0.37). Die Säulenchromatographie (Machery-Nagel Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Essigsäureethylester/Petrolether (40–70°C) = 1/9) ergibt ein farbloses, zähes Öl. Ausb. 78% d.Th.

IR (ν , NaCl): 3440 (OH); 1260 (i-PrSi); 1095 (SiOC); 1090, 1070 (Si-Naphthyl); 1055 cm^{-1} (SiOC). 1H -NMR (δ (ppm), 60 MHz, $CDCl_3$): 0.7–1.9 (m, 26H, i-Pr₂Si, Et, Pr); 2.98 (s, 6H, NMe_2); 3.15–4.2 (m, 5H, $OCH_2CHCH(OH)$); 7.15–8.8 (m, 6H, Naphthyl). FD-MS: 11 kV, EHC 0 mA; $m/e = 429$ (M^+ , 100%)

Gef.: C, 69.21; H, 9.91; N, 3.20. $C_{26}H_{43}NO_2Si$ (429.7) ber.: C, 72.67; H, 10.09; N, 3.26%.

trans-2-[Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silyloxymethyl]-cyclopentanol (**12**) wird analog hergestellt: 2.86 g (10 mmol) **2**, 0.3 (2 mmol) CsF, 1.16 g (10 mmol) der Verbindung **C**, 0.14 g (2 mmol) Imidazol in 4 ml DMF/1 ml THF. Man erhält 3.61 g an Rohprodukt, das dünnschichtchromatographisch untersucht wird (Kieselgelplatten, 5% Essigsäureethylester/95% Petrolether (40–70°C); $R_f = 0.45$).

Die Säulenchromatographie (Macherey-Nagel Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Petrolether (40–70°C)/Essigsäureethylester-Gradient) ergibt ein farbloses, zähes Öl. Ausb. 63% d.Th.

IR (ν , NaCl): 3360 (OH); 1305 (i-PrSi); 1090 (SiOC); 1070 cm^{-1} (Si-Naphthyl). 1H -NMR (δ (ppm), 90 MHz, $CDCl_3$): 1.03–1.87 (m, 22H, 1-Pr₂Si, Cyclopentyl); 2.89 (s, 6H, NMe_2); 3.5–4.26 (m, 2H, OCH_2); 7.03–8.4 (m, 6H, Naphthyl). FD-MS: 8 kV, EHC 0 mA; $m/e = 399$ (M^+ , 100%).

Gef.: C, 72.74; H, 9.72; N, 4.12. $C_{24}H_{37}NO_2Si$ (399.7) ber.: C, 72.13; H, 9.33; N, 3.50%.

5'-O-[Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silyloxy]-cytidin (13)

Zu einer Lösung bzw. Suspension von 2.43 g (10 mmol) Cytidin D, 0.17 g (2.5 mmol) Imidazol und 0.46 g (3 mmol) CsF in 20 ml DMF gibt man eine Lösung von 3.42 g (12 mmol) des Silans **2** in 5 ml DMF. Nach beendeter Gasentwicklung wird an der Ölpumpe eingedampft und der Rückstand mit Essigsäureethylester versetzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand dünn-schichtchromatographisch untersucht (Kieselgelplatte, 20% Ethanol/80% Essigsäureethylester, R_f (**13**) = 0.43).

Die Säulenchromatographie (Macherey-Nagel Kieselgel 60, 0.04–0.063 mm, Essigsäureethylester/Ethanol-Gradient) ergibt einen harzartigen Rückstand, der in wenig Dichlormethan aufgenommen wird. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man ein blassbraunes Pulver. Ausb. 39% d.Th. Schmp. 105°C (glasig), 155°C (Zers.) $[\alpha]_D^{20} + 53.7^\circ$ (CH₂Cl₂, $c = 2.25$).

IR (ν , KBr): 3300 (NH₂, OH); 1630 (C=O Amid); 1280 (i-PrSi); 1105 (SiOC); 1090, 1045 cm⁻¹ (Si-Naphthyl). FD-MS: 11 kV, EHC 15 mA; $m/e = 526$ (M^+ , 100%).

Gef.: C, 61.26; H, 7.52; N, 10.21. C₂₇H₃₈N₄O₅Si (526.7) ber.: C, 61.92; H, 7.31; N, 10.70%.

Silylierung von L-Serin-n-butylamid

(-)-L-3-[5-Dimethylamino-1-naphthyl]-dimethyl-silyloxy]-serin-n-butylamid (14)

Zu 5.75 g (20 mmol) [5-Dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (**1**) und 0.99 g (6.5 mmol) CsF wird eine Lösung aus 0.23 g (3.3 mmol) Imidazol und 2.68 g (16.7 mmol) L-Serin-n-butylamid in 13 ml DMF gespritzt. Nach beendeter Gasentwicklung (ca. 2 h) wird im Ölpumpenvakuum eingedampft und der Rückstand in Ether aufgenommen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird auf eine 20 cm/ $d = 4$ cm Säule mit Silica Woelm 63–200 gegeben und zunächst mit Ether, dann mit Essigester/5% Aceton eluiert. Man erhält ein zähes, blassgelbes Öl. Ausb. 68% d.Th. $[\alpha]_D^{20} - 19.15^\circ$ (CHCl₃, $c = 3.04$).

IR (ν , NaCl): 3300 (NH₂, NH); 1670 (C=O Amid); 1250 (MeSi); 1085 (SiOC); 1065 cm⁻¹ (Si-Naphthyl). ¹H-NMR (δ (ppm), 90 MHz, CDCl₃): 0.49–0.54 (m, 6H, Me₂Si); 0.87–0.95 (m, 3H, CH₃); 1.18–1.40 (m, 4H, CH₂CH₂); 2.04 (s, 2H, NMe₂); 3.07–3.29 (m, 2H, NCH₂); 3.42 (t, 1H, CH); 3.78 – 3.85 (m, 2H, OCH₂); 7.03–8.38 (m, 7H, C(O)NH, Naphthyl).

Gef.: C, 64.78; H, 8.93; N, 10.35. C₂₁H₃₃N₃O₂Si (387.6) ber.: C, 65.08; H, 8.58; N, 10.84%.

(-)-L-3-[Diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silyloxy]-serin-n-butylamid (15)

Die analoge Umsetzung mit dem Silan **2** führt zur Verbindung **15**. Experimentelle Angaben: 4.57 (16 mmol) **2**, 0.79 (5.2 mmol) CsF, 0.18 g (2.6 mmol) Imidazol, 2.13 g (13.3 mmol) L-Serin-n-butylamid in 10 ml DMF. Reaktionsdauer ca. 2 h. Reinigung über eine 20 cm/ $d = 4$ cm Säule mit Silica Woelm 63–200. Elution (a): Ether, (b): Essigsäureethylester/Aceton (95/5). Ausb. 57% d.Th. $[\alpha]_D^{20} - 7.3^\circ$ (CHCl₃, $c = 3$).

IR (ν , NaCl): 3380 (NH₂, NH); 1670 (C=O Amid); 1315 (i-PrSi); 1100 (SiOC); 1070 cm⁻¹ (Si-Naphthyl). ¹H-NMR (δ (ppm), 90 MHz, CDCl₃): 0.88–1.61 (m, 21H, i-Pr₂Si, CH₂CH₂CH₃); 2.13 (s, 2H, NH₂); 2.87 (s, 6H, NMe₂); 3.15–3.36 (m, 2H,

NCH₂); 3.58 (t, 1H, CH); 4.05 (d, 2H, OCH₂); 7.02–8.38 (m, C(O)NH, Naphthyl).
FD-MS: 11 kV, E.H.C. 15 mA; $m/e = 443$ (M^+ , 100%).

Gef.: C, 66.15; H, 9.36; N, 8.60. C₂₅H₄₁N₃O₂Si (443.7) ber.: C, 67.67; H, 9.31; N, 9.47%.

Fluorolyse von 14

3.24 g (9 mmol) des Silylethers **14** werden mit 10 ml 40%iger H₂F₂ im Teflonkolben über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen wird mit Pentan extrahiert, dann die wässrige Phase mit NaHCO₃ neutralisiert. Das L-Serin-n-butylamid wird durch Extraktion mit Chloroform (Extraktor) isoliert. Ausb. 89% d.Th. Spez. Drehung von L-Serin-n-butylamid: Vor der Silylierung: $[\alpha]_D^{20} - 12.35^\circ$ (CHCl₃, $c = 3.01$). Nach der Spaltung: $[\alpha]_D^{20} - 13.65^\circ$ (CHCl₃, $c = 3.04$).

Untersuchung der Hydrolysestabilität der fluoreszierenden Silylether 5, 7, 8

Saure Spaltung

Hydrolyselösung: 2.9 g HCl konz. (37%ig) werden mit 97.1 g 95%igem Ethanol gemischt. $T 22^\circ\text{C}$, pH = 1.

Butoxy-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (5). 200 μl Silan und 50 μl 1-Bromnaphthalin (Standard) werden mit 3.6 ml der Hydrolyselösung versetzt, die Umsetzung wird gaschromatographisch verfolgt (OV 17, 250°C).

Butoxy-diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan (7). 200 μl Silan und 0.0366 g Benzylacetophenon (Standard) werden mit 3.6 ml Hydrolyselösung versetzt und die Umsetzung gaschromatographisch verfolgt (OV 17, 280°C).

(9-Anthryl)-butoxy-dimethyl-silan (8). 100 μl Silan und 30 μl 1-Bromnaphthalin werden mit 1.8 ml Hydrolyselösung versetzt und die Umsetzung gaschromatographisch verfolgt. (OV 17, 260°C).

Alkalische Spaltung

Hydrolyselösung: 5 g NaOH werden in 95 g 95%igem Ethanol gelöst (pH = 12.5).

200 μl des jeweiligen Butoxysilans und 50 μl Standard werden mit 3.6 ml Hydrolyselösung versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden je 50 μl Anteile dieser Lösungen in abgeschmolzenen Röhrchen auf 90°C thermostatisiert. In Abhängigkeit von der Zeit wird der Ampulleninhalt gaschromatographisch vermessen.

Butoxy-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (5). Standard: 1-Bromnaphthalin; OV 17, 250°C.

Butoxy-diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan (7). Standard: 1-Bromhexadecan, OV 17, 280°C.

(9-Anthryl)-butoxy-dimethyl-silan (8). Standard: 1-Bromhexadecan; OV 17, 280°C.

Fluoridspaltung

2.5 mmol des jeweiligen Butoxysilans werden in Gegenwart eines Standards unter Argon bei 22°C mit 5 ml einer 1 M Lösung [n-Bu₄N]F · 3H₂O in THF versetzt und in Abhängigkeit von der Zeit jeweils 0.5 μl der Lösung gaschromatographisch untersucht.

Butoxy-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-dimethyl-silan (5). Standard: 1-Brom-

naphthalin; OV 17, 250°C.

Butoxy-diisopropyl-[5-dimethylamino-(1-naphthyl)]-silan (7). Standard: 1-Bromnaphthalin; OV 17, 260°C.

(9-Anthryl)-butoxy-dimethyl-silan (8). Standard: 1-Bromnaphthalin; OV 17, 250°C.

Butoxy-triisopropyl-silan. Standard: α -Tetralon; OV 17, 180°C. Die Halbwertszeiten für die Spaltungen können der Tabelle 4 entnommen werden.

Dank

Wir danken der Fraunhofer Gesellschaft für die Förderung unserer Untersuchungen.

Literatur

- 1 L. Horner und R. Gehring, *Phosphorus and Sulfur*, 11 (1981) 157.
- 2 L. Horner und R. Gehring, *Phosphorus and Sulfur*, 12 (1982) 295.
- 3 L. Horner und H. Lindel, *Phosphorus and Sulfur*, 15 (1983) 1.
- 4 L. Horner und H.-W. Flemming, *Phosphorus and Sulfur*, 19 (1984) 345.
- 5 L. Horner und J. Mathias, *J. Organomet. Chem.*, 282 (1985) 155.
- 6 P.E. Rakita, L.S. Worsham und J.P. Srebo, *Org. Magn. Reson.* 8 (1980) 310.
- 7 R.F. Cunico and L. Bedell, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 4797.
- 8 S. Hünig, *Chem. Ber.*, 85 (1952) 1056.
- 9 Diese Verbindung wurde uns freundlicherweise von der Hoechst AG zur Verfügung gestellt.
- 10 F. Matras and J. Valade, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1965) 1423.
- 11 *Organic Synthesis*, Coll. Vol. V, (1973) 206.
- 12 F. Ramirez, J.F. Marecek, I. Ugi, P. Lemmen und D. Marquarding, *Phosphorus* 3 (1973) 165.