

Hans R. Kricheldorf

Über die Herstellung von Aminosäure-*N*-carboxyanhydriden aus *N*-Siloxycarbonyl-aminosäure-trimethylsilylestern

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

(Eingegangen am 27. August 1970)

N-Siloxycarbonyl-aminosäure-trimethylsilylester (1) reagieren mit Thionylchlorid, Phosphortrihalogeniden sowie Phosgen unter Abspaltung von 2 Mol Trimethylhalogensilan zu *N*-Carboxyanhydriden (3). Die *N*-Siloxycarbonylgruppe, deutlich reaktiver als die *C*-Siloxycarbonylgruppe, wird zuerst angegriffen; intermediär werden also *N*-Halogenformyl-aminosäure-trimethylsilylester (2) gebildet. Da die Alkoxy- oder Aryloxy-trimethylsilylgruppen noch wesentlich weniger reaktiv sind als die Trimethylsiloxycarbonylgruppen, lassen sich mittels Phosgen *N*-Carboxyanhydride mit silylgeschützten alkoholischen oder phenolischen OH-Gruppen herstellen.

The Preparation of Amino Acid *N*-Carboxyanhydrides (NCAs) from *N*-Siloxycarbonyl Amino Acid Trimethylsilyl Esters

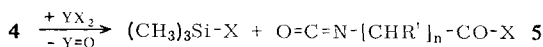
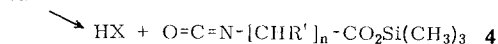
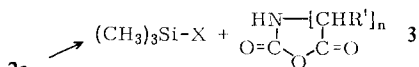
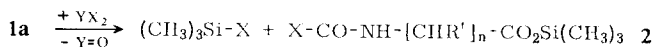
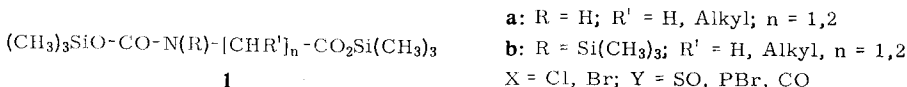
The *N*-siloxycarbonyl amino acid trimethylsilyl esters 1 react readily with thionyl chloride, phosphorus trihalides or phosgene with elimination of two moles of trimethylhalosilane and formation of the corresponding *N*-carboxyanhydrides (3). The *N*-siloxycarbonyl group is more reactive than the *C*-siloxycarbonyl group and is attacked first, so that *N*-chloroformyl amino acid trimethylsilyl esters (2) are formed as intermediates. Because alkoxy or aryloxy trimethylsilyl groups have a much lower reactivity than the siloxycarbonyl groups, NCAs bearing a silylated alcoholic or phenolic OH-group can be prepared.

N-Siloxycarbonyl-aminosäure-trimethylsilylester¹⁾ (1a) reagieren oberhalb 0° leicht mit Thionylchlorid, Phosphortribromid oder Phosgen zu den *N*-Halogenformyl-aminosäure-trimethylsilylestern 2a. Diese cyclisieren unter Abspaltung von Halogensilan zu den *N*-Carboxyanhydriden 3, doch können sich als Nebenprodukte auch die Isocyanatocarbonsäurederivate 4 und 5 bilden, die vor allem bei den β -Aminosäuren beobachtet werden.

Die Verwendung von Thionylchlorid und Phosphortribromid führt (ähnlich wie bei der Umsetzung mit Benzoyloxycarbonyl-aminosäuren²⁾) zu deutlich verunreinigten *N*-Carboxyanhydriden in Ausbeuten bis ca. 85% (Methode A), während mit Phosgen sehr reine Produkte in Ausbeuten über 90% erhältlich sind (Methode B).

¹⁾ H. R. Kricheldorf, *Synthesis* 1970, 259.

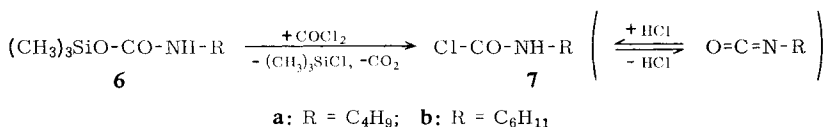
²⁾ E. Katchalski und M. Sela, *Advances in Protein Chemistry*, Vol. XIII, S. 269, Academic Press, New York 1958.



Da auf diesem Wege kein Halogenwasserstoff freigesetzt wird, bleiben selbst empfindliche Äthergruppen intakt; so konnte mittels Phosgen das *O*-Trimethylsilyl-DL-threonin-NCA (**3**, R' = CH(CH₃)O-Si(CH₃)₃) und das *O*-Trimethylsilyl-L-tyrosin-NCA³⁾ (**3**, R' = CH₂C₆H₄O-Si(CH₃)₃) frei von Nebenprodukten erhalten werden⁴⁾.

Die glatte Bildung dieser beiden *N*-Carboxyanhydride zeigt darüber hinaus, daß verschiedene Trimethylsiloxygruppen gegenüber Phosgen und anderen Säurechloriden beträchtliche Reaktivitätsunterschiede aufweisen. So wird die für das Entstehen der Carbamoylchloride **2a** entscheidende besondere Reaktionsfähigkeit der Carbamidsäuresilylester durch folgende Beobachtungen bewiesen:

1) *N*-Siloxycarbonyl-*n*-butylamin (**6a**) und -cyclohexylamin (**6b**) werden durch Phosgen (+25°/2 Stdn.) vollständig zum entsprechenden Carbamoylchlorid **7a**, **b** (im Gleichgewicht mit dem Isocyanat) umgesetzt, während der *m*-Trimethylsiloxybenzoesäure-trimethylsilylester und der Chloressigsäure-trimethylsilylester unter denselben Bedingungen unverändert bleiben:

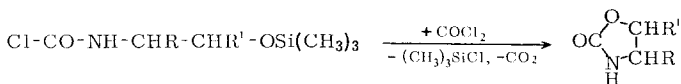


2) Die Phosgenierung des *N*-Siloxycarbonyl-β-amino-propionsäure-trimethylsilylesters (**1a**, R' = H, n = 2) liefert neben dem NCA (**3**) vor allem den β-Isocyanato-propionsäure-trimethylsilylester (**4**, R' = H, n = 2).

Carbonsäure-trimethylsilylester sind ihrerseits wieder reaktiver als Alkoxy- oder Aryloxy-trimethylsilylgruppen. Einen Beweis hierfür liefert die Herstellung von *O*-Trimethylsilyl-DL-threonin-NCA, da das zunächst entstehende Carbamoylchlorid (**2a**, R' = CH(CH₃)O-Si(CH₃)₃) unter den gegebenen Bedingungen auch zum Urethan-Fünfring cyclisieren könnte, wie die Phosgenierung silylierter β-Aminoalkohole zeigt³⁾:

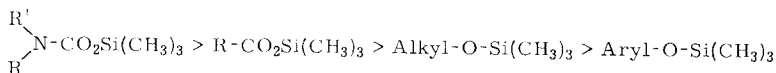
³⁾ H. R. Kricheldorf, Chem. Ber. **103**, 3353 (1970).

⁴⁾ Die Phosgenierung von *O*-Trimethylsilyl-DL-threonin in Dioxan bei +40° führte u. a. zur Abspaltung der Trimethylsilylgruppe.

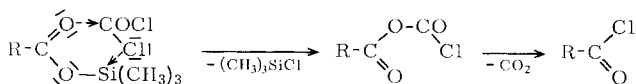


In Übereinstimmung hiermit stehen Untersuchungen von *Alberts*⁵⁾, der durch Umsetzung silylierter Hydroxycarbonsäuren mit Thionylchlorid bei Aromaten reine Trimethylsiloxybenzoylchloride, bei aliphatischen Verbindungen neben den Trimethylsiloxy-carbonsäurechloriden aber auch die entsprechenden Chlorcarbonsäurechloride erhielt.

Aus der Gesamtheit dieser Beobachtungen ergibt sich für die Reaktivität verschiedener Siloxygruppen gegenüber Säurechloriden folgende Abstufung, die der Hydrolyseempfindlichkeit nicht parallel läuft:



Zwar ist die höhere Reaktivität der Carbamidsäuresilylester im Vergleich zu den Carbonsäuresilylestern sowie von Alkoxy- im Vergleich zu Aryloxy-Gruppen auf Grund der jeweils höheren Elektronendichte verständlich, jedoch nicht der Unterschied zwischen Silylestern und Alkoxy- bzw. Aryloxy-silylgruppen. Eine Erklärung kann hier die Annahme eines 6-gliedrigen, ringförmigen Übergangszustandes bieten, der eine die Aktivierungsenergie senkende cyclische Elektronenverschiebung gestattet, wofür zudem die freien d-Orbitale des Siliciumatoms zur Verfügung stehen:



Neben den *N*-Siloxycarbonylverbindungen **1a** wurden auch deren *N*-Trimethylsilylderivate **1b** auf ihr Verhalten gegen Thionylchlorid untersucht. Dabei ergaben die α -Aminosäurederivate (**1b**, *n* = 1) nur undefinierte Zersetzungsprodukte, während die β -Verbindung (**1b**, *n* = 2) unter denselben Bedingungen das β -Isocyanatopropionsäurechlorid (**5**, *n* = 2, R' = H) in einer Ausbeute von 93% lieferte. Somit läßt sich über die präparative Verwendung von *N*-Siloxycarbonyl-aminosäurederivaten zur Synthese von *N*-Carboxyanhydriden folgendes sagen:

1) Die Umsetzung der *N*-Siloxycarbonylverbindung **1a** mit Phosgen ist gegenüber bekannten Verfahren⁶⁾ bezüglich Reinheit und Ausbeute der Produkte von Vorteil; insbesondere ist hierdurch die Herstellung von *N*-Carboxyanhydriden mit silylgeschützten OH-Gruppen möglich.

2) Die Reaktion läßt sich ausgehend von den Aminosäuren in einem Arbeitsgang ausführen, ohne daß die hydrolyseempfindlichen siliciumorganischen Zwischenstufen isoliert werden müssen (Methode C).

3) Im Gegensatz zur analogen Verwendung von *N*-Trimethylsilyl-aminosäuretrimethylestern³⁾ besteht keine Gefahr der Bildung von Harnstoffderivaten, da beim

⁵⁾ H. *Alberts*, Privatmitteil. und Dissertation, Univ. Freiburg 1969.

⁶⁾ E. *Katchalski* und M. *Sela*, *Advances in Protein Chemistry*, Vol. XIII, S. 249–253, Academic Press, New York 1958.

Ausgangsprodukt keine reaktionsfähige nucleophile (Silyl-)Aminogruppe vorhanden ist, die mit schon gebildetem Carbamoylchlorid (**2a**) vor dessen Cyclisierung reagieren kann.

N-Carboxyanhydride, die nach dem beschriebenen Verfahren hergestellt wurden

<i>N</i> -Carboxyanhydride	Verf.	% Ausb.	Schmp. ^{e)}	Lit.-Schmp. ⁶⁾	oder Analysenwerte
Glycin-NCA	A	82 ^{a)}	100°	100°	
Sarkosin-NCA	A	79 ^{a)}	103—105°	105°	
DL-Methionin-NCA	A	73 ^{a)}	42—44°	46°	
DL-Alanin-NCA	A	76 ^{a)}	57—59°	60°	
Sarkosin-NCA	B	90 ^{b)}	104—105°	105°	
DL-Methionin	B	94 ^{b)}	45—47°	46°	
DL-Alanin-NCA	B	96 ^{b)}	60—62°	60°	
β-Alanin-NCA	B	50 ^{b)}	72—74°	75—77° ⁷⁾	
L-Leucin-NCA	C	83 ^{c)}	78—80°	78°	
O-Trimethylsilyl-DL-threonin-NCA	C	78 ^{c)}	82—84°	C ₈ H ₁₅ NO ₄ Si (217.31)	Ber. C 44.22 H 6.95 N 6.45 Gef. C 44.01 H 6.65 N 6.71
O-Trimethylsilyl-L-tyrosin-NCA	C	79 ^{c)}	76—78°	75—77° ³⁾	
L-Prolin-NCA	C	d)			

a) Für einmal umkristallisierte Produkte.

b) Für Rohprodukte, die alle eine stimmende C,H,N-Analyse aufwiesen.

c) Bezogen auf die Aminosäure.

d) Das Carbamoylchlorid (**2a**) cyclisiert erst bei längerem Erwärmen i. Vak.; die dabei entstehenden Nebenprodukte erschweren eine Isolierung des reinen NCA beträchtlich.

e) Für umkristallisierte Produkte.

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

Beschreibung der Versuche

Herstellung von *N*-Carboxyanhydriden

A) Zu einer Lösung von 54 g (0.2 Mol) *Phosphortribromid* oder 36 g (0.3 Mol) *Thionylchlorid* in 150 ccm Benzol (CCl₄) werden unter Eiskühlung 0.2 Mol des *N*-Siloxycarbonyl-aminosäure-trimethylsilylesters **1a** getropft. Nach 10 Min. wird auf ca. +40° gebracht, bis das Produkt ausfällt, welches anschließend unter Zusatz trockener Aktivkohle umkristallisiert wird. Rohausb. 80—90%.

B) Die Lösung von 0.2 Mol *N*-Siloxycarbonyl-aminosäure-trimethylsilylester **1a** in 100 ccm Benzol wird zu einer Lösung von *Phosgen* in 300 ccm Benzol getropft; noch etwa 1 Stde. wird langsam *Phosgen* eingeleitet. Der Ansatz wird über Nacht bei 20—25° belassen und danach das Benzol i. Vak. entfernt, wobei die *N*-Carboxyanhydride kristallin zurückbleiben; Ausb. 92—98%. DL-Methionin-NCA kristallisierte erst im Laufe einiger Stunden.

Die bei der Umsetzung des *N*-Siloxycarbonyl-β-alanin-trimethylsilylesters erhaltene Lösung wurde vom kristallin abgeschiedenen NCA abfiltriert, eingengt und der flüssige Rückstand durch Vergleich von IR- und NMR-Spektren mit der Originalsubstanz⁸⁾ als β-Isocyanatopropionsäure-trimethylsilylester identifiziert.

⁷⁾ L. Birkhofer und R. Modic, Liebigs Ann. Chem. **628**, 162 (1959).

⁸⁾ H. R. Kricheldorf, Dissertation, Univ. Freiburg 1969, sowie G. Greber und H. R. Kricheldorf, Angew. Chem. **80**, 1029 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 942 (1968).

C) 0.4 Mol der feingepulverten *Aminosäure* und 90 g (0.8 Mol) *Trimethylchlorsilan* werden in siedendem Methylenchlorid tropfenweise mit 90 g (0.9 Mol) *Triäthylamin* versetzt (exotherme Reaktion), danach mit 300 ccm Petroläther verdünnt und noch 1 Stde. bei Siedetemperatur belassen. Bei Raumtemp. wird während 16 Stdn. ein mäßiger, trockener CO₂-Strom eingeleitet und die Lösung anschließend vom Triäthylaminhydrochlorid filtriert. Das klare Filtrat wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 250 ccm absol. Benzol aufgenommen und wie unter B) mit *Phosgen* umgesetzt; Ausb. 75–85%.

N-Siloxycarbonyl-amine (*N*-Alkyl-carbamidsäure-trimethylsilylester): In eine Lösung von 1 Mol eines *N*-silylierten prim. Amins (*Aminosäure-trimethylsilylesters*¹⁾) in 300 ccm trockenem Chloroform wird während 16 Stdn. ein mäßiger, trockener CO₂-Strom eingeleitet. Ein eventuell entstandener Niederschlag (Carbaminat durch Hydrolyse) wird abfiltriert und das Chloroform i. Vak. abgezogen; nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels gibt der Rückstand meist eine stimmende Elementaranalyse. Die Destillation der Produkte kann nur i. Vak. erfolgen; dabei kann ab 130° Zersetzung eintreten. In wenigen Fällen läßt sich das Produkt auf Zusatz von Petroläther kristallin abscheiden; Ausb. 80–95%.

N-Trimethylsiloxycarbonyl-*n*-butylamin (**6a**): Sdp._{0.01} 73–75°; n_D^{20} 1.4339.

C₈H₁₉NO₂Si (189.3) Ber. C 50.75 H 10.11 N 7.39 Gef. C 51.41 H 9.97 N 7.16

N-Trimethylsiloxycarbonyl-cyclohexylamin (**6b**): Schmp. 102–104° (CHCl₃/Petroläther).

C₁₀H₂₁NO₂Si (215.4) Ber. C 55.77 H 9.83 N 6.50 Gef. C 55.92 H 9.81 N 6.32

Diese Substanz (**6b**) verliert an der Luft durch hydrolytische Abspaltung von CO₂ und (CH₃)₃SiOH so schnell an Gewicht, daß eine analytische Einwaage in festem Zustand nicht möglich war, sondern durch Aufsaugen der geschmolzenen Substanz in eine Mikroampulle erfolgen mußte.

β-Isocyanato-propionsäurechlorid: Zu einer Lösung von 120 g (1 Mol) *Thionylchlorid* in 300 ccm Tetrachlorkohlenstoff wird bei +50° eine Lösung 105 g (0.3 Mol) *N*-Trimethylsilyl-*N*-trimethylsiloxycarbonyl-*β*-amino-propionsäure-trimethylsilylester (**1b**, $n = 2$, R' = H) in 100 ccm Tetrachlorkohlenstoff getropft. Nach beendeter Umsetzung wird die Lösung destilliert und bei 76–78°/12 Torr 43.5 g (93%) des schwach gelben Produktes erhalten; n_D^{20} 1.4890 (Lit.⁹⁾: Sdp.₁₀ 68°).

⁹⁾ Ajinomoto Co., Inc. (Erf.: Y. Iwakura und S. Kyo) Japan. Pat. 1779, 8. Febr. 1966, C. A. 64, 14098 h (1966).