

Aus dem Institut für Chemische Technik der T. H. Karlsruhe

O-Trimethylsilylderivate von Aminosäuren

Von FRIEDRICH AUGUST HENGLEIN und WERNER KNOCH

(Eingegangen am 24. April 1958)

ZUSAMMENFASSUNG:

Aminosäuren, die nur eine Amino- und eine Carboxylgruppe enthalten, reagieren nicht mit Trimethylchlorsilan, weil offenbar durch intramolekulare Salzbildung das Reaktionsvermögen beider Gruppen aufgehoben ist. Blockiert man dagegen die Amino-Gruppe durch Einführung des Benzoylrestes, so setzt sich die Carboxylgruppe mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ zu dem entsprechenden Trimethylsilylester um. Ebenso reagieren Monoamino-dicarbonensäuren, weil hier eine Carboxylgruppe von der Salzbildung unberührt bleibt. Synthetisiert wurden: N-Benzoyl-glycin-trimethylsilylester; β -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester; D,L- α -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester; L-(+)-Glutaminsäure-monotrimethylsilylester. Darstellung und Eigenschaften dieser Verbindungen werden beschrieben.

SUMMARY:

Amino acids containing only one amino- and carboxyl-group each, do not react with trimethylchlorosilane as their reactivity is probably nullified due to the formation of an intramolecular salt. If instead the amino group is blocked by introduction of a benzoyl group, the carboxyl group reacts with trimethylchlorosilane to give the respective trimethylsilylester. The monoaminodicarbonic acids react similarly, as here one of the carboxyl groups is not blocked by the salt-formation. The following compounds were prepared: N-benzoyl-glycine-trimethylsilylester; β -benzamino-propionic-acid-trimethylsilylester; D,L- α -benzamino-propionic-acid-trimethylsilylester; L(+)-glutamic-acid-monotrimethylsilylester. Preparation and properties of these compounds are described.

1 Einleitung

Nach der chemischen Theorie des Silikoseproblems, die insbesondere von L. HOLZAPFEL vertreten wird, sollen bei der Entstehung der Silikose nicht nur Kieselsäure-Zucker-Verbindungen eine Rolle spielen, sondern auch Kieselsäure-Eiweiß- bzw. Kieselsäure-Aminosäureverbindungen¹⁻⁴).

1) L. HOLZAPFEL, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **55** (1951) 577.

2) W. ENGEL und L. HOLZAPFEL, Kolloid-Z. **119** (1950) 160.

3) L. HOLZAPFEL, „Beiträge zur Silikose“, Heft 15, Herausgeber: Silikose-Forschungsinstitut der Bergbau-Berufsgenossenschaft, Bochum 1952.

4) L. HOLZAPFEL, Z. anorg. allg. Chem. **273** (1953) 186.

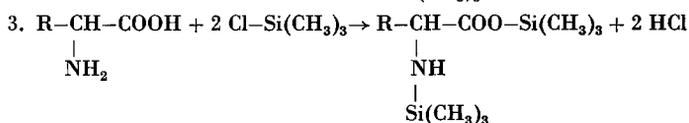
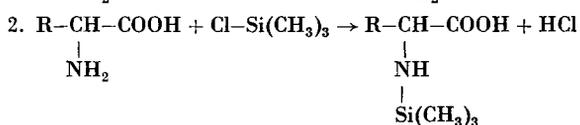
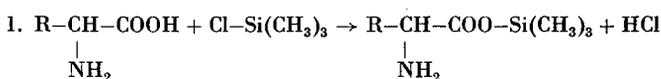
Wir haben uns daher im Anschluß an unsere Untersuchungen über Silylderivate von Zuckern, Polysacchariden und Oxycarbonsäuren⁵⁻⁷⁾ den entsprechenden Verbindungen der Aminosäuren zugewandt.

Daß Proteine mit Kieselsäure reagieren können, ist schon seit den Arbeiten von J. H. SCHULMAN und E. K. RIDEAL⁸⁾ bekannt. In jüngerer Zeit gelang es L. BIRKOFER und A. RITTER durch Umsetzung von Alkylhalogensilanen mit Aminosäureestern Silazancarbonsäureester, d. h. am Stickstoff silyl-substituierte Aminosäureester, darzustellen^{9,10)}.

Im Gegensatz dazu interessieren uns Reaktionen von Alkylchlorsilanen mit den Carboxylgruppen bzw. gegebenenfalls auch vorhandenen Hydroxylgruppen der Aminosäuren. Solche Aminosäurederivate mit z. B. Trimethylsilylgruppen können wegen ihrer Destillierbarkeit auch für die Eiweißchemie von Interesse sein, da sie unter Umständen – in Analogie zu der von uns vorgeschlagenen Trennung von Zuckern in Form ihrer Trimethylsilylderivate^{6,7)} – eine Charakterisierung und Trennung von Aminosäuren erlauben; dabei ist besonders auf die Möglichkeit der leichten Wiederabspaltung der Silylgruppen hinzuweisen.

2 Allgemeiner Teil

Aminosäuren besitzen gegenüber Alkylchlorsilanen als reaktionsfähige Gruppen die Amino- und die Carboxylgruppe, evtl. aber auch eine Hydroxyl- oder SH-Gruppe. Dementsprechend sind bei der Einwirkung von Trimethylchlorsilan auf eine Aminosäure grundsätzlich folgende Reaktionen zu erwarten:



⁵⁾ F. A. HENGLEIN, R. LANG und K. SCHEINOST, Makromolekulare Chem. **18/19** (1956) 102.

⁶⁾ F. A. HENGLEIN und K. SCHEINOST, Makromolekulare Chem. **21** (1956) 59.

⁷⁾ F. A. HENGLEIN, G. ABELSNEs, H. HENEKA, KL. LIENHARD, PR. NAKHRE und K. SCHEINOST, Makromolekulare Chem. **24** (1957) 1.

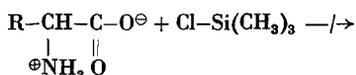
⁸⁾ J. H. SCHULMAN und E. K. RIDEAL, Proc. Roy. Soc. [London] B **122** (1937) 46.

⁹⁾ L. BIRKOFER und A. Ritter, Angew. Chem. **68** (1956) 461.

¹⁰⁾ L. BIRKOFER und A. RITTER, Liebigs Ann. Chem. **612** (1958) 22.

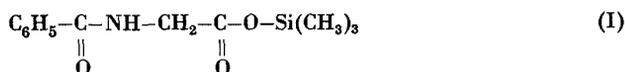
Für den Fall des Vorhandenseins einer Hydroxylgruppe ist auch noch mit ihrer Umsetzung zu rechnen.

Die einfachste Aminosäure, das Glycin, reagiert unter den verschiedensten Bedingungen nicht mit Trimethylchlorsilan. Es entsteht weder ein Silylester, noch der Silazancarbonsäuresilylester und auch keine Silazancarbonsäure. Man kann annehmen, daß der amphotere Charakter, verbunden mit der intramolekularen Salzbildung der Aminosäuren, für das Ausbleiben der Umsetzung verantwortlich ist. Die H-Atome sind in diesem Falle festgelegt und nicht aktiviert, so daß $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ keinen Reaktionspartner hat:



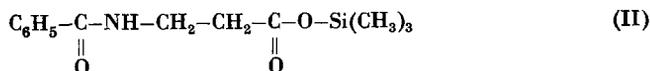
Setzt man dagegen Glycinsilber mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ um, so erhält man eine zähe, hochviskose Substanz, die siliziumhaltig ist. Die Verbindung läßt sich nicht destillieren und nicht in reiner Form isolieren. Sofortige Hydrolyse mit geringen Mengen Luftfeuchtigkeit und dabei auftretender starker, charakteristischer Geruch nach Silanol deuten jedoch auf einen Silylester hin.

Blockiert man die Aminogruppe des Glycins durch den Benzoylrest und läßt auf das Silbersalz der damit erhaltenen Hippursäure Trimethylchlorsilan einwirken, so bekommt man N-Benzoyl-glycin-trimethylsilylester:

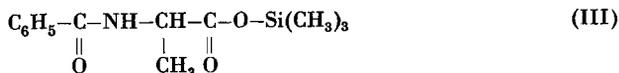


Das Homologe des Glycins, das Alanin, war ebensowenig mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ zur Reaktion zu bringen wie Glycin. Diese Tatsache unterstützt die weiter oben angeführte Erklärung für das Ausbleiben einer Umsetzung auf Grund der intramolekularen Salzbildung.

Führt man wiederum den Benzoylrest ein, so reagiert in diesem Falle N-Benzoyl- β -alanin selbst in Gegenwart von Pyridin mit Trimethylchlorsilan zu β -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester:

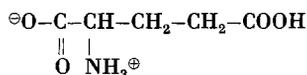


In gleicher Weise gibt N-Benzoyl-D,L- α -alanin mit $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ D,L- α -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester

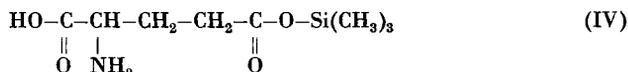


Um die bei gleichzeitiger Anwesenheit von je einer Amino- und einer Carboxylgruppe zu beobachtende Stabilität des Aminosäuremoleküls gegenüber Trimethylchlorsilan abzuschwächen oder aufzuheben, wurden schließlich auch Versuche mit einer zweibasigen Aminosäure angestellt. Als geeignete Verbindung bot sich L-(+)-Glutaminsäure an. Theoretisch besteht die Möglichkeit der Substitution aller drei funktionellen Gruppen. Nach den früheren Ergebnissen war allerdings nur die Umsetzung einer der beiden Carboxylgruppen zu erwarten, bei gleichzeitiger Salzbildung der Amino- und der zweiten Carboxylgruppe. Diese Vermutung konnte bestätigt werden.

Aus Dipolmessungen nimmt man für die Glutaminsäure folgende Ladungsverteilung an:



Folglich ist mit ziemlicher Sicherheit damit zu rechnen, daß die Reaktion an der der Aminogruppe entfernter gelegenen Carboxylgruppe angegriffen hat und der entstandene L-(+)-Glutaminsäure-monotrimethylsilylester folgende Konstitution besitzt:



Durch Änderung der Reaktionsbedingungen ist es nicht gelungen, mehr als eine funktionelle Gruppe der Glutaminsäure zu substituieren.

Die Untersuchungen werden auf andere Aminosäuren und höherfunktionelle Alkyl- und Arylchlorsilane sowie Halogenalkoxysilane ausgedehnt.

3 Versuchsteil

31 *N*-Benzoyl-glycin-trimethylsilylester (I)

Käufliche Hippursäure (E. MERCK) wird nach A. KUTSCHER¹¹⁾ in hippursäures Silber übergeführt. Dieses wird im Dunkeln 24 Stdn. im Vakuum bei 60°C getrocknet, wobei u. U. leichte Braunfärbung eintreten kann. Die Darstellung des Esters erfolgt in nachstehend beschriebener Apparatur: 250 ccm-Dreihalsschliffkolben mit KPG-Rührer sowie aufgesetztem Tropftrichter und DIMROT-Kühler; die beiden letzteren sind stets mit Trockenröhrchen zu verschließen. Sämtliche Arbeiten sind unter möglichst völligem Feuchtigkeitsausschluß vorzunehmen.

¹¹⁾ A. KUTSCHER, Sitzungsber. Kgl. pr. Akad. Wiss. Berlin **26** (1902) 588, ref. C. **1902** (II), 190.

10 g des Silbersalzes werden im Kolben mit 50 ccm getrocknetem CCl_4 versetzt. Unter starkem Rühren wird nun aus dem Tropftrichter während einer Stunde langsam eine Mischung von 10 ccm Trimethylchlorsilan und 50 ccm absol. CCl_4 zutropft. Man kann das Eintreten der Reaktion deutlich an einer leichten Erwärmung des Kolbeninhaltes feststellen. Wenn alles zugesetzt ist, wird noch weitere 24 Stdn. bei 60°C gerührt. Der weiße Niederschlag besteht aus nicht umgesetztem Silbersalz und bei der Reaktion entstandenen Silberchlorid. Da letzteres sehr feinteilig anfällt, wird die Lösung unter Luftabschluß über Aktivkohle filtriert. CCl_4 wird nunmehr im Vakuum abdestilliert. Die letzten Reste verdampfen im Hochvakuum; dabei kann man bis etwa 160°C gehen, ehe die nun vorliegende hochviskose, gelbliche Masse sich zu zersetzen beginnt. Eine Destillation der Substanz gelingt nicht. Ausbeute 30 %.

Tab. 1. Analysenwerte und physikalische Daten von N-Benzoyl-glycintrimethylsilylester

	Gef.	Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Si}$
Si	9,45 %	10,05 %
N	5,32 %	5,56 %
M (kryoskopisch in Benzol)	240	251
n_D^{20}	1,5171	
ρ_{20}	1,0280	

Die Verbindung löst sich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln. An der Luft hydrolysiert sie äußerst schnell; beim Kochen mit Wasser tritt innerhalb 5 Minuten vollständige Hydrolyse ein.

32 β -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester (II)

Käufliches β -Alanin (E. MERCK) wird nach P. KARRER¹²⁾ in β -Benzamino-propionsäure übergeführt. Diese wird 24 Stdn. bei 80°C im Vakuum getrocknet. Über die zur weiteren Umsetzung erforderliche Apparatur siehe unter 31.

10 g β -Benzamino-propionsäure werden in 15 ccm trockenem Formamid gelöst, 5 ccm abs. Pyridin zugegeben, darauf alles mit 40 ccm absol. Äther gerührt. Während einer Stunde werden nun langsam 15 ccm Trimethylchlorsilan, mit weiteren 40 ccm absol. Äther gemischt, zutropft. Anschließend wird 24 Stdn. bei 35°C stark gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die untere, getrübe Formamidphase im Scheidetrichter abgetrennt und verworfen. Aus der Ätherphase wird der Äther abdestilliert und der Rückstand einer Vakuumdestillation unterworfen. Ausbeute 60 %.

 Tab. 2. Analysenwerte und physikalische Daten von β -Benzaminopropionsäure-trimethylsilylester

	Gef.	Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Si}$
Si	10,24 %	10,58 %
N	5,5 %	5,3 %
M (kryoskopisch in Benzol)	259	265
Schmp.	60°C	
Sdp. ₃	$209-212^\circ\text{C}$	

¹²⁾ P. KARRER, Helv. chim. Acta 9 (1926) 337.

Der feste, farblose Ester ist in allen organischen Lösungsmitteln löslich. Mit Wasser erfolgt schnell Hydrolyse.

33 *D,L- α -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester (III)*

Käufliches *D,L- α -Alanin* wird nach E. FISCHER¹³⁾ in das Benzoylderivat übergeführt. Die weitere Umsetzung erfolgt wie unter 32 angegeben. Ausbeute 55%.

Tab. 3. Analysenwerte und physikalische Daten von *D,L- α -Benzamino-propionsäure-trimethylsilylester*

	Gef.	Ber. für $C_{13}H_{19}NO_3Si$
Si	10,35%	
N	5,2%	10,58%
M (kryoskopisch in Benzol)	256	5,3%
Schmp.	69°C	265
Sdp. ₄	184–188°C	

Die Eigenschaften dieses racemischen Esters sind denen des β -Alanin-esters vergleichbar.

34 *L-(+)-Glutaminsäure-monotrimethylsilylester (IV)*

Käufliche *L-(+)-Glutaminsäure* (E. MERCK) wird zunächst 24 Stdn. bei 80°C im Vakuum getrocknet. 10 g der Säure werden in 10 ccm absol. Formamid teilweise gelöst und dann 5 ccm absol. Pyridin sowie 50 ccm absol. n-Hexan zugegeben. Alles zusammen wird kräftig gerührt. Nun wird während einer Stunde eine Mischung von 20 ccm Trimethylchlorosilan und 50 ccm absol. n-Hexan zugetropft. Anschließend rührt man noch 24 Stdn. bei 50°C. Die beiden Phasen werden getrennt, die untere verworfen. Aus der oberen Phase wird n-Hexan abdestilliert und der Rückstand einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Bei der Destillation tritt starke Zersetzung ein. Ausbeute 30–40%.

Tab. 4. Analysenwerte und physikalische Daten von *L-(+)-Glutaminsäure-monotrimethylsilylester*

	Gef.	Ber. für $C_8H_{17}NO_4Si$
Si	12,0%	12,8%
M (kryoskopisch in Benzol)	217	219,3
Sdp. _{0,1}	142–148°C (Zers.)	
n_D^{20}	1,4558	
ρ_{20}	1,1058	
R_D^{20}	53,88 ccm	54,76 ccm

¹³⁾ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **32** (1899) 2454.

Die Verbindung (IV) ist eine farblose, viskose Flüssigkeit, die sich in vielen organischen Lösungsmitteln löst. Gegen Feuchtigkeit und Wasser ist sie ebenso empfindlich wie die Verbindungen (I)–(III).

35 *Analytisches*

Die Siliziumbestimmungen wurden nach B. WURZSCHMITT und W. ZIMMERMANN¹⁴⁾ durchgeführt. Die Ermittlung des Stickstoffgehaltes erfolgte nach KJELDAHL.

Den FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, danken wir für die freundliche Bereitstellung größerer Mengen Trimethylchlorsilan.

¹⁴⁾ B. WURZSCHMITT und W. ZIMMERMANN, Fortschr. chem. Forsch. **1** (1950) 485.