

LEONHARD BIRKOFER, PAUL RICHTER und ALFRED RITTER

„Aktivierung“ N-haltiger Heterocyclen durch Silylierung¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln

(Eingegangen am 24. Juni 1960)

*Herrn Professor Dr. Richard Kuhn
zum 60. Geburtstag in Verehrung und Dankbarkeit gewidmet*

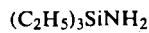
Eine Reihe stickstoffhaltiger Heterocyclen wurde in die besonders reaktionsfähigen *N*-Trialkylsilyl-Derivate übergeführt. Ihre Acylierung z. B. verläuft etwa mit der Geschwindigkeit einer Ionenreaktion, während die direkte Acylierung von Heterocyclen unter gleichen Bedingungen im allgemeinen mehrere Stunden erfordert.

Bei der Darstellung von Peptiden aus *N*-Trialkylsilyl-aminoäure-trialkylsilyl-estern¹⁾, $R_3SiNH \cdot CH(R) \cdot CO_2SiR_3$, und den aus Carbobenzoxy-aminoäuren und Phosphoroxychlorid gebildeten gemischten Anhydriden fanden wir, daß das Anhydrid mit dem Wasserstoff der Aminogruppe des silylierten Esters und nicht mit dem *N*-Silylrest in Reaktion tritt. Es konnten nämlich aus *N*-Trimethylsilyl-sarkosin-trimethylsilylester (tertiärer Stickstoff), $(CH_3)_3SiN(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CO_2Si(CH_3)_3$, und Anhydriden keine Peptide erhalten werden²⁾.

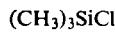
Wir untersuchten nun, wie sich bei N-haltigen Heterocyclen, deren Hetero-Stickstoff durch Silylierung tertiar wurde, die *N*—Si-Bindung gegen Säurechloride, die ja auch gemischte Anhydride sind, verhält.



I



II



III

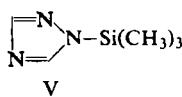
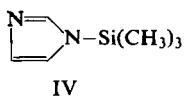
Deshalb haben wir verschiedene N-haltige Heterocyclen mit Hexamethyl-disilazan (I), Triäthyl-aminosilan (II) und Trimethylchlorsilan (III) umgesetzt. Durch Erhitzen der jeweiligen Verbindung mit I entstanden *N*-Trimethylsilyl-imidazol (IV), -pyrazol, -3.5-dimethyl-pyrazol, -1.2.4-triazol (V), -benzimidazol, -indazol, -pyrrolidin und -piperidin und mit II Triäthylsilyl-pyrrolidin und -piperidin. Die Trimethylsilyl-Heterocyclen ließen sich auch mit III bei Anwesenheit von tertären Aminen, z. B. Triäthylamin, gewinnen. Pyrrol und Indol wurden als Kaliumsalze mit III bzw. Triäthylchlorsilan silyliert. Alle hier erwähnten Trialkylsilyl-Heterocyclen sind unzersetzt destillierbare Flüssigkeiten, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln gut löslich sind; das Trimethylsilyl-benzimidazol bildet bei 66° schmelzende Prismen.

Nachdem sich so gezeigt hatte, daß die *N*-Trialkylsilyl-Heterocyclen leicht und mit guten Ausbeuten zugänglich sind, versuchten wir anschließend, daraus die in

1) VI. Mitteil. über siliciumorganische Verbindungen; V. Mitteil.: L. BIRKOFER, W. KONKOL und A. RITTER, Angew. Chem. 71, 701 [1959].

2) Unveröffentlichte Beobachtungen L. BIRKOFER und W. KONKOL.

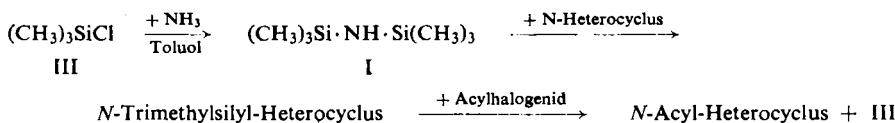
letzter Zeit als Acylgruppen-Überträger biochemisch interessanten *N*-Acyl-Heterocyclen herzustellen.



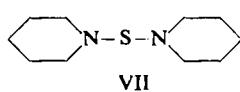
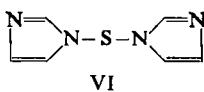
Äquimolekulare Mengen IV und Acetylchlorid bilden bereits bei 0° augenblicklich *N*-Acetyl-imidazol (Ausb. 96% d. Th.). Offenbar sind die silylierten Heterocyclen aktiver als die unsubstituierten; so sind z. B. bei Umsetzung von Imidazol mit Acetylchlorid lange Reaktionszeiten erforderlich^{3,4)}.

Wir überführten auch IV mit Benzoylchlorid in *N*-Benzoyl-imidazol und V mit Acetylchlorid in das äußerst empfindliche *N*-Acetyl-1,2,4-triazol in 97-proz. Ausbeute. Ebenso wurden IV und V mit Chlorameisensäureester zu Imidazol- bzw. 1,2,4-Triazol-carbonsäure-(1)-äthylester⁵⁾ in 95-proz. Ausbeute umgesetzt. Äquivalente Mengen von IV und V reagieren mit Phosgen sofort zu *N,N'*-Carbonyl-di-imidazol bzw. *N,N'*-Carbonyl-di-1,2,4-triazol⁶⁾ in 98-proz. Ausbeute.

Die silylierten Heterocyclen bieten gegenüber den freien Verbindungen den Vorteil, daß nur die berechnete Menge des Heterocyclus eingesetzt werden muß und die Reaktionen spontan verlaufen. Wir haben festgestellt, daß es nicht nötig ist, die *N*-Trialkylsilyl-Heterocyclen zu isolieren. Man kann die freien Heterocyclen zu der Reaktionslösung von Trimethylchlorsilan und Ammoniak ohne vorherige Reinigung des gebildeten Hexamethyl-disilazans (I) geben. Nach erfolgter Silylierung wird die Acylgruppe eingeführt und frei gewordenes Trimethylchlorsilan kann zurückgewonnen werden.



Auch Monoschwefeldichlorid, SCl_2 , reagiert mit silylierten Heterocyclen. So erhielten wir aus IV *Di-[imidazolyl-(1)]-sulfid* (VI) in nahezu quantitativer Ausbeute. Das stark feuchtigkeitsempfindliche Sulfid ist ähnlich reaktionsfähig wie Carbonyl-di-imidazol⁶. Läßt man auf VI Piperidin einwirken, tritt sofort „Umsulfidierung“ unter



Bildung des stabilen Dipiperidino-sulfids (VII) ein. Dieses ist mit nach A. MICHAELIS⁷⁾ dargestelltem VII identisch. Aus *N*-Trimethylsilyl-piperidin und SCl_2 entstand ebenfalls VII.

³⁾ TH. WIELAND und G. SCHNEIDER, Liebigs Ann. Chem. **580**, 159 [1953].

4) H. A. STAAB, *Chem. Ber.* **89**, 1927 [1956].

⁵⁾ H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. **609**, 83 [1957], stellte diese Verbindungen aus den freien Heterocyclen dar.

6) H. A. STAAB, Liebigs Ann. Chem. **609**, 75 [1957], erhielt diese Verbindungen aus den freien Heterocyclen.

7) Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 1012 [1895].

Wie reaktionsfreudig die N—Si-Bindung in einem silylierten Heterocyclus ist, beweist der Befund, daß sich nicht nur Säurechloride, sondern auch der wesentlich weniger aktive Chloressigsäureester mit Silyl-Heterocyclen umsetzen läßt. Wir erhielten die sonst nur auf sehr kompliziertem Wege⁸⁾ zugängliche freie *Imidazol-essigsäure*-(I) direkt aus *N*-Trimethylsilyl-imidazol (IV) und Chloressigsäure-trimethylsilylester.

Die Aktivierung der N—Si-Bindung in silylierten Heterocyclen führen wir auf eine Beanspruchung des dem N- und Si-Atom gemeinsamen Elektronenpaares durch den heterocyclischen Ring zurück, wodurch eine Polarisierung der N—Si-Bindung zu stande kommt. Nucleophile Reaktionspartner wie Halogene in Acylchloriden orientieren sich bevorzugt zum Trialkylsilylrest, wobei Lösung der N—Si-Bindung unter Bildung von Trimethylchlorsilan und des entsprechenden substituierten Heterocyclus eintritt.



Daß für die Reaktion der Silylgruppe mit Acylhalogeniden eine Polarisierung der N—Si-Bindung unerlässlich ist, beweist die Umsetzung von Phosgen mit *N*-silylierten Diaminen, bei denen die N—Si-Bindung wesentlich schwächer polarisiert sein dürfte. In diesem Falle reagiert nicht die Silylgruppe, sondern ausschließlich der Wasserstoff am Aminostickstoff mit dem Chlor des Phosgens⁹⁾.

Für Unterstützung der Arbeit danken wir herzlich dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, sowie Herrn Prof. Dr. W. NOLL, Anorganische Abteilung der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, für überlassene Ausgangsmaterialien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von *N*-trimethyl- bzw. *N*-triäthylsilylierten Heterocyclen durch Umsetzung mit Hexamethyl-disilazan (I) bzw. Triäthyl-aminosilan (II):* Die jeweilige Verbindung wurde mit überschüss. I bzw. II mehrere Stdn. im Ölbad unter Rückfluß erhitzt. Durch Fraktionierung wurden die *N*-trialkylsilylierten Verbindungen erhalten. (Nähere Einzelheiten siehe Tabelle).

N-Trimethylsilyl-pyrrolidin und *-piperidin* (mittels Trimethylchlorsilans (III)): Zu einer Lösung von 0.2 Mol *Pyrrolidin* bzw. *Piperidin* und 0.2 Mol Triäthylamin in 150 ccm trockenem Benzol wurde innerhalb von 15 Min. unter Röhren eine Lösung von 0.2 Mol *Trimethylchlorsilan* in 50 ccm trockenem Benzol gegeben. Bei Raumtemperatur wurde noch 1 Stde. gerührt, vom Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt und durch fraktionierte Destillation *N*-Trimethylsilyl-pyrrolidin (Ausb. 65% d. Th.) vom Sdp.₇₆₀ 142° bzw. *N*-Trimethylsilyl-piperidin (Ausb. 72% d. Th.) vom Sdp.₇₆₀ 161° erhalten.

N-Trimethylsilyl- und *N*-Triäthylsilyl-pyrrol: 13.4 g (0.2 Mol) frisch destilliertes *Pyrrol* wurden mit 7.8 g (0.2 Mol) Kalium in siedendem Toluol unter Röhren umgesetzt und anschließend das Pyrrolkalium i. Vak. (12 Torr) vom Lösungsmittel befreit. Nach Zugabe von 100 ccm trockenem Benzol setzte man innerhalb von 30 Min. unter Röhren eine Lösung von 21.7 g

8) A. P. T. EASSON und F. L. PYMAN, J. chem. Soc. [London] 1932, 1806.

9) Vgl. L. BIRKOFER, H. P. KÜHLTHAU und A. RITTER, Chem. Ber. 93, 2810 [1960], nachstehend.

Darstellung und Eigenschaften von Trialkylsilyl-Heterocyclen

| Heterocyclen (B) | Hexamethyl- disilazan (I) (g) | Triäthyl- amino- silan (II) (g) | Bruttoformel | Sdp./Torr | Ausbeute (% d. Th.) | n_{D}^{20} | Elementaranalyse | | | |
|------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------|
| | | | Umsetz.- Dauer (Stdn.) | | | | C | H | N | |
| Imidazol 13.6 | 24.2 | 10 | $C_6H_{12}N_2Si$ (IV) (140.3) | 91°/12 | 85 | 1.4756 | Ber. 51.38 Gef. 51.73 | 8.62 8.73 | 19.97 19.85 | |
| Pyrazol 13.6 | 24.2 | 10 | $C_6H_{12}N_2Si$ (140.3) | 153°/760 | 72 | 1.4599 | Ber. 51.38 Gef. 51.55 | 8.62 8.63 | 19.97 20.01 | |
| 3,5-Dimethyl-pyrazol 19.2 | 24.2 | 10 | $C_8H_{16}N_2Si$ (168.2) | 73°/12 | 59 | 1.4708 | Ber. 57.06 Gef. 57.07 | 8.49 9.54 | 19.76 16.64 | |
| 1,2,4-Triazol 13.8 | 24.2 | 10 | $C_5H_{11}N_3Si$ (V) (141.2) | 74°/12 | 81 | 1.4604 | Ber. 42.50 Gef. 42.63 | 7.85 8.01 | 29.74 30.01 | |
| Benzimidazol 23.6 | 24.2 | 10 | $C_{10}H_{14}N_2Si$ (190.3) | 112°/0.3 Schmp. 66—67° | 89 | Ber. 63.10 Gef. 63.38 | 7.41 7.28 | 14.72 14.91 | | |
| Indazol 23.6 | 24.2 | 10* | $C_{10}H_{14}N_2Si$ (190.3) | 132°/18 | 79 | 1.5446 | Ber. 63.10 Gef. 63.25 | 7.10 7.60 | 14.72 14.51 | |
| Pyrrolidin **) | 24.2 | 24 | $C_7H_{17}NSi$ (143.3) | 142°/760 | 72 | 1.4333 | Ber. 58.67 Gef. 58.39 | 11.96 12.06 | 9.77 9.89 | |
| Pyrrolidin **) | 14.2 | 32.8 | 6 | $C_{10}H_{22}NSi$ (185.4) | 88°/11 | 95 | 1.4564 | Ber. 64.79 Gef. 64.83 | 12.50 12.39 | 7.56 7.54 |
| Piperidin **) | 32.2 | 50 | $C_8H_{19}NSi$ (157.3) | 161°/760 | 42 | 1.4423 | Ber. 61.07 Gef. 60.89 | 12.17 11.97 | 8.90 8.82 | |
| Piperidin **) | 32.8 | 10 | $C_{11}H_{23}NSi$ (199.3) | 99°/11 | 89 | 1.4603 | Ber. 66.29 Gef. 66.02 | 12.59 12.49 | 7.03 6.95 | |
| | | | | | | | | | 7.09 | |

*) Am Anfang der Reaktion wurde gerührt, bis klare Lösung eingetreten war. **) Pyrrolidin und Piperidin wurden vorher über Natrium getrocknet.

(0.2 Mol) *Trimethyl-* bzw. 31.1 g (0.2 Mol) *Triäthyl-chlorsilan* in 50 ccm trockenem Benzol zu und kochte noch 1 Stde. unter Rückfluß. Das entstandene Kaliumchlorid wurde abgesaugt und durch Fraktionierung *N*-*Trimethylsilyl-pyrrol* vom Sdp.₃₀ 63° und n_D^{20} 1.4679 in 71-proz. Ausbeute

| | | | |
|--|---------------------|--------------|---------|
| C ₇ H ₁₃ NSi (139.3) | Ber. C 60.36 | H 9.41 | N 10.06 |
| | Gef. C 60.18, 60.15 | H 9.46, 9.61 | N 10.40 |

sowie *N*-*Triäthylsilyl-pyrrol* vom Sdp.₁₂ 96° und n_D^{20} 1.4769 in 72-proz. Ausbeute erhalten.

| | | | |
|---|---------------------|----------------|--------|
| C ₁₀ H ₁₉ NSi (181.4) | Ber. C 66.22 | H 10.56 | N 7.73 |
| | Gef. C 66.32, 66.47 | H 10.61, 10.72 | N 7.44 |

N-*Trimethylsilyl-indol*: 23.4 g (0.2 Mol) *Indol* wurden mit 7.8 g (0.2 Mol) Kalium in siegendem Xylol innerhalb von 2 Stdn. unter Rühren umgesetzt. Unter weiterem Erhitzen setzte man innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 21.7 g (0.2 Mol) *III* in 50 ccm Xylol zu und kochte noch 8 Stdn. unter Rühren. Anschließend wurde das gebildete Kaliumchlorid sowie ein harziges Nebenprodukt abgesaugt und durch Fraktionierung *N*-*Trimethylsilyl-indol* vom Sdp.₁₂ 121° und Schmp. 37–38° in 55-proz. Ausbeute erhalten.

| | | | |
|---|---------------------|--------------|--------|
| C ₁₁ H ₁₅ NSi (189.3) | Ber. C 69.77 | H 7.98 | N 7.40 |
| | Gef. C 69.59, 69.64 | H 7.82, 7.96 | N 7.66 |

N-Acetyl-, *N-Benzoyl-imidazol* und *N-Acetyl-1,2,4-triazol*: 0.1 Mol des jeweiligen *N*-*trimethylsilylierten Heterocyclicus* wurde in 25 ccm trockenem Benzol gelöst und unter Rühren bei 0° mit einer Lösung von 0.1 Mol *Säurechlorid* in 25 ccm trockenem Benzol tropfenweise versetzt. Es wurde noch 15 Min. weitergerührt und anschließend *III* und Benzol i. Vak. entfernt. Als jeweiliger Rückstand resultierte der fast reine *N*-acylierte Heterocyclicus.

N-Acetyl-imidazol: Ausb. 96% d. Th., Schmp. 105° (Lit.⁴) 104°.

N-Benzoyl-imidazol: Ausb. 97% d. Th., Schmp. 19–20° (Lit.¹⁰) 19–20°.

N-Acetyl-1,2,4-triazol: Ausb. 97% d. Th., Schmp. 41–42° (Lit.⁴) 40–42°.

N-Acetyl-1,2,4-triazol aus 1,2,4-Triazol ohne Isolierung der Silylverbindung: In eine Lösung von 0.15 Mol *III* in 150 ccm Toluol wurde unter Erwärmen auf 50–60° 1 Stde. lang trockenes Ammoniak eingeleitet, wobei sich *I* und Ammoniumchlorid bildeten. Ohne letzteres zu entfernen wurde mit 0.1 Mol *1,2,4-Triazol* versetzt und 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Hierbei sublimierte das gesamte Ammoniumchlorid in den Kühler. Nach Abdestillieren von überschüssigem *I* und Toluol ließ man 0.1 Mol *Acetylchlorid* in Benzol zutropfen und kochte 30 Min. unter Rückfluß. Hierauf wurde das Lösungsmittel und rückgebildetes *III* abdestilliert und das entstandene *N-Acetyl-1,2,4-triazol* durch Sublimation gereinigt. Ausb. 97% d. Th., Schmp. 42°.

Imidazol- und 1,2,4-Triazol-carbonsäure-(1)-äthylester: Je 0.1 Mol *IV* bzw. *V* in 50 ccm trockenem Benzol wurden unter Rühren mit einer Lösung von 0.1 Mol *Chlorameisensäure-äthylester* in 50 ccm trockenem Benzol versetzt. Nach weiterem 15 Min. langem Rühren wurden durch anschließende fraktionierte Destillation erhalten:

Imidazol-carbonsäure-(1)-äthylester: Ausb. 95% d. Th., Sdp.₁₀ 95° (Lit.⁵) 99–100°/12 Torr.

1,2,4-Triazol-carbonsäure-(1)-äthylester: Ausb. 95% d. Th., Sdp.₁₁ 105–106° (Lit.⁵) 120 bis 121°/12 Torr.

N,N'-Carbonyl-di-imidazol und -di-1,2,4-triazol: In eine Lösung von 0.1 Mol *IV* bzw. *V* in 100 ccm trockenem Benzol leitete man bei 0° 0.05 Mol *Phosgen* ein, wobei jeweils in 98-proz. Ausbeute *N,N'-Carbonyl-di-imidazol* vom Schmp. 115° (Lit.⁶) 115–116° bzw. *N,N'-Carbonyl-di-1,2,4-triazol* vom Schmp. 138–139° (Lit.⁶) 134–136° ausfielen.

¹⁰) O. GERNGROSS, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1908 [1913].

Di-[imidazolyl-(1)]-sulfid (VI): 0.1 Mol *IV* in 40 ccm trockenem Benzol wurden bei 20° unter Rühren tropfenweise mit 0.05 Mol frisch destilliertem *Schwefeldichlorid*, das in 40 ccm Benzol gelöst war, versetzt. Der ausfallende kristalline weiße Niederschlag war nach Entfernen von anhaftendem *III* und Benzol analysenrein. Schmp. 110–111°. Ausb. 97% d. Th.; *VI* ist in der Kälte in Äther und Benzol schwer löslich.

| | | | | |
|--|---------------------|--------------|----------------|---------|
| C ₆ H ₆ N ₄ S (166.2) | Ber. C 43.36 | H 3.64 | N 33.71 | S 19.29 |
| | Gef. C 43.06, 43.10 | H 3.78, 3.95 | N 33.56, 33.79 | S 19.17 |

Dipiperidino-sulfid (VII)

a) aus *Di-[imidazolyl-(1)]-sulfid (VI):* 0.1 Mol *VI* wurden in 100 ccm Benzol suspendiert und mit 0.2 Mol trockenem *Piperidin* versetzt, wobei Erwärmen und Lösen des Sulfids eintrat. Nach Abdampfen des Benzols bei 12 Torr wurde der Rückstand mit 50 ccm Äther verrieben. Nach Entfernung des bei der Reaktion freigewordenen Imidazols wurde der Äther abgedampft und die zurückbleibende Kristallmasse aus wenig Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 74–75°, deren Misch-Schmp. mit einem nach MICHAELIS⁷⁾ gewonnenen Präparat nicht erniedrigt war. Die „Umsulfidierung“ verlief quantitativ.

b) aus *N-Trimethylsilyl-piperidin:* Zu 0.1 Mol *N-Trimethylsilyl-piperidin* in 30 ccm trockenem Benzol wurde bei 0° innerhalb von 1 Stde. eine Lösung von 0.05 Mol *Schwefeldichlorid*, *SCl*₂, in 30 ccm Benzol tropfenweise zugegeben. Nach Entfernen von *III* und Benzol bei 12 Torr wurde fast reines *VII* erhalten, das nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 75° schmolz und dessen Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Präparat nicht erniedrigt war. Ausb. 96% d. Th.

Chloressigsäure-trimethylsilylester: 0.1 Mol *Chloressigsäure* in 50 ccm trockenem Benzol wurde mit 0.075 Mol *I* 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Fraktionierung ging der Silyl-ester bei 160°/760 Torr über. *n*_D²⁰ 1.4246. Ausb. 87% d. Th.

| | | | | |
|--|--------------|--------|---------------------|--------------|
| C ₅ H ₁₁ ClO ₂ Si (166.7) | Ber. C 36.02 | H 6.63 | Gef. C 36.04, 35.80 | H 6.34, 6.42 |
|--|--------------|--------|---------------------|--------------|

Imidazol-essigsäure-(1)-trimethylsilylester: 0.1 Mol *IV* wurde mit 0.1 Mol *Chloressigsäure-trimethylsilylester* 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Entfernen des bei der Reaktion entstandenen *III* destillierte der Ester bei 126°/0.2 Torr über. Er verfestigte sich allmählich und schmolz bei 89–90°.

| | | | | |
|---|--------------|--------|--------------|--------|
| C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ Si (198.3) | Ber. C 48.47 | H 7.13 | Gef. C 48.86 | H 7.33 |
|---|--------------|--------|--------------|--------|

Imidazol-essigsäure-(1) wurde durch Hydrolyse des oben beschriebenen Silylestesters mit Wasser erhalten. Farblose Prismen vom Schmp. 269° (aus Wasser/Methanol); der Misch-Schmp. mit reiner *Imidazol-essigsäure-(1)* war nicht erniedrigt. Ausb. (auf *IV* bezogen) 63% d. Th.

| | | | |
|---|---------------------|--------------|----------------|
| C ₅ H ₆ N ₂ O ₂ (126.1) | Ber. C 47.62 | H 4.79 | N 22.21 |
| | Gef. C 47.38, 47.58 | H 4.89, 4.82 | N 22.13, 22.16 |