

## Silylierung stickstoffhaltiger Heterocyclen

Von ULRICH WALLWITZ, HORST SCHMIDT und WOLFGANG GOSDA

Mit 2 Abbildungen

### Inhaltsübersicht

Es wird über die Silylierung einiger Nitro-, Amino-, Hydroxy- und Methoxy-substituierter Benzimidazole, Benzotriazole und Imidazo[b]pyridine berichtet. Durch Reaktion der N-Heterocyclen mit Trimethylchlorsilan/Triäthylamin bzw. Hexamethyldisilazan konnten die entsprechenden Mono-, Bis- und Tris-trimethylsilylderivate dargestellt werden. Ihre UV- und IR-Spektren wurden vermessen.

Organische Silicium-Verbindungen gewinnen in den letzten Jahren in immer größerem Umfang Bedeutung als aktivierte Zwischenprodukte für Synthesen. Die Verwendung von N-Trialkylsilyl-aminosäuren zur Darstellung von Peptiden ließ es aussichtsreich erscheinen, auch andere biochemisch interessante Verbindungsklassen über silylierte Vorstufen zu synthetisieren. Eine Harnsäure-Synthese über Tetrakis-trimethylsilyl-diamino-uracil mit Phosgen<sup>1)</sup> sei hierfür als Beispiel erwähnt. Durch die Arbeiten von L. BIRKOFER und Mitarb.<sup>2)</sup> über die Silylierung N-haltiger Heterocyclen wurde erstmalig die Möglichkeit angedeutet, auf diesem Wege neue Synthesen von N-Glykosiden zu schaffen. Die sehr reaktionsfähige Si—N-Bindung läßt nach Reaktion mit Acylhalogenzuckern unter Abspaltung von Trimethylsilyl-halogensilan in übersichtlicher Reaktionsweise eine Substitution am Stickstoffheteroatom zu. H. BRÄUNIGER und A. KOINE<sup>3)</sup> synthetisierten N-Glykoside des Benzimidazols und Benzotriazols durch Verschmelzen der entsprechenden Trimethylsilylderivate der Basen mit Acetohalogenzuckern. Zahlreiche Pyrimidin- und Purinnucleoside wurden von T. NISHIMURA und Mitarb.<sup>4) 5) 6)</sup>, L. BIRKOFER und Mitarb.<sup>7)</sup> und E. WITTENBURG<sup>8)</sup> in relativ guten Ausbeuten über die Trimethylsilylverbindungen hergestellt.

<sup>1)</sup> L. BIRKOFER, H. P. KÜHLTHAU u. A. RITTER, Chem. Ber. **93**, 2810 (1960).

<sup>2)</sup> L. BIRKOFER, P. RICHTER u. A. RITTER, Chem. Ber. **93**, 2804 (1960).

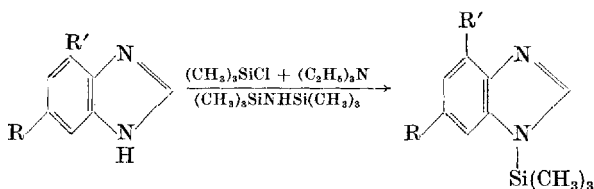
<sup>3)</sup> H. BRÄUNIGER u. A. KOINE, Arch. Pharmaz. **296**, 665 (1963).

<sup>4)</sup> T. NISHIMURA, B. SHIMIZU u. J. IWAI, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) **11**, 1470 (1963).

<sup>5-8)</sup> s. S. 275.

In dieser Mitteilung wird über die Synthese von Trimethylsilylderivate einiger Benzimidazole, Benzotriazole und Imidazo[b]pyridine berichtet. Ihre Verwendung zur Darstellung von Glykosiden ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, handelt es sich um Nitro-, Amino-, Hydroxy- und Methoxy-substituierte N-Heterocyclen. Die Überführung dieser freien Basen in die Trimethylsilylverbindungen läßt sich durch Umsetzung mit Trimethylchlorosilan/Triäthylamin bzw. Hexamethyldisilazan erreichen. Dabei findet eine Substitution reaktionsfähiger Wasserstoffatome in Gruppen wie OH-, NH<sub>2</sub>- sowie =CH-NH-CH= durch den Trimethylsilylrest statt.

Die Silylierungen wurden bei 125–130° und einer durchschnittlichen Reaktionszeit von 10 Stunden durchgeführt. Durch anschließende Vakuumdestillation ließen sich die Mono-, Bis- bzw. Tris(trimethylsilyl)derivate unzersetzt in analysenreiner Form gewinnen. Die Anzahl der gebundenen Trimethylsilylgruppen errechnete sich aus dem Gewichtsverlust, der bei Abspaltung dieser Gruppen durch Hydrolyse in wäßrigem Äthanol bzw. Dioxan auftritt, in guter Übereinstimmung mit den Elementaranalysenwerten. Die Trimethylsilylderivate sind stark feuchtigkeitsempfindlich und werden bereits im neutralen Medium quantitativ hydrolysiert, im Gegensatz z. B. zu N-Trimethylsilyl-pyrrolen<sup>9)</sup>. In allen Fällen führte die Silylierung zu gut destillierbaren Flüssigkeiten oder kristallinen Substanzen, die wesentlich tiefer schmelzen als die Ausgangsverbindungen.



- |  |   |
|--|---|
| I: R = NO <sub>2</sub> , R' = H                  | VIII: R = NO <sub>2</sub> , R' = H  |
| II: R = NH <sub>2</sub> , R' = H                 | IX: R = NHSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , R' = H                                    |
| III: R = OH, R' = H                              | X: R = OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , R' = H                                      |
| IV: R = NO <sub>2</sub> , R' = OCH <sub>3</sub>  | XI: R = NO <sub>2</sub> , R' = OCH <sub>3</sub>   |
| V: R = NO <sub>2</sub> , R' = OH                 | XII: R = NO <sub>2</sub> , R' = OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                      |
| VI: R = NH <sub>2</sub> , R' = OH                | XIII: R = NHSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , R' = OSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
| VII: R = NH <sub>2</sub> , R' = OCH <sub>3</sub> | XIV: R = NHSi(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , R' = OCH <sub>3</sub>                    |

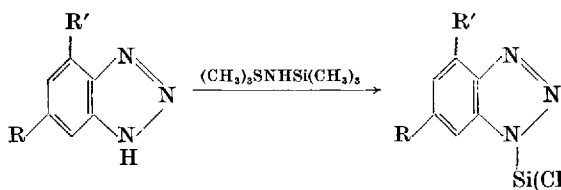
<sup>5)</sup> T. NISHIMURA u. J. IWAI, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) **12**, 352, 357 (1963).

<sup>6)</sup> T. NISHIMURA u. B. SHIMIZU, Agric. biol. Chem. (Tokyo) **28**, 224 (1964).

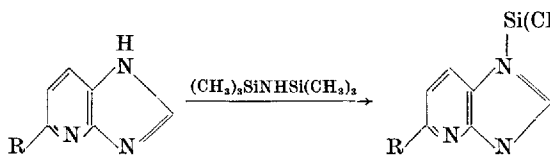
<sup>7)</sup> L. BIRKOFER, A. RITTER u. P. KÜHLTHAU, Angew. Chem. **75**, 209 (1963).

<sup>8)</sup> E. WITTENBURG, Z. Chem. **4**, 303 (1964).

<sup>9)</sup> R. FESSENDEN u. D. F. CROW, J. org. Chemistry **25**, 598 (1960).

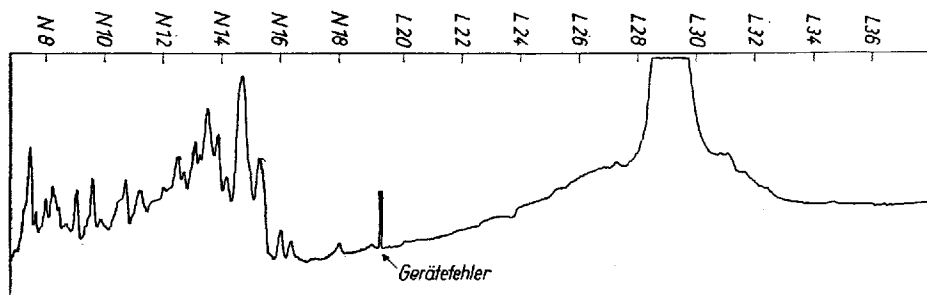


XV: R = NO<sub>2</sub>, R' = OCH<sub>3</sub> XVII: R = NO<sub>2</sub>, R' = OCH<sub>3</sub>  
 XVI: R = NO<sub>2</sub>, R' = OH XVIII: R = NO<sub>2</sub>, R' = OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

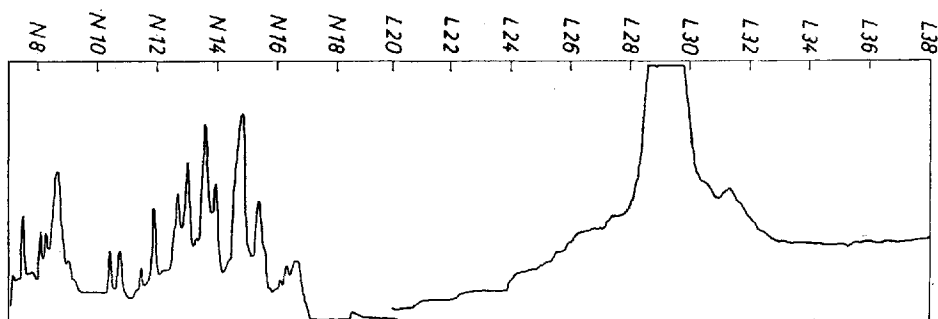


XIX: R = NH<sub>2</sub> XXI: R = NHSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
 XX: R = OH XXII: R = OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

In den IR-Spektren der Trimethylsilylderivate lassen sich die sehr deutlich hervortretenden Absorptionsmaxima bei 1260–1280 und 850 cm<sup>-1</sup> der Si–C-Valenzschwingung zuordnen (siehe Abb. 1b und Abb. 2b). Bei allen



a)



b)

Abb. 1. IR-Spektren von a) 5-Nitro-benzimidazol (I), b) Trimethylsilyl-5-nitro-benzimidazol (VIII)

untersuchten silylierten N-Heterocyclen zeigt sich eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Bande bei  $1170\text{--}1180\text{ cm}^{-1}$ , die wir auf die N—Si-Gruppierung im heterocyclischen Fünfring zurückführen.

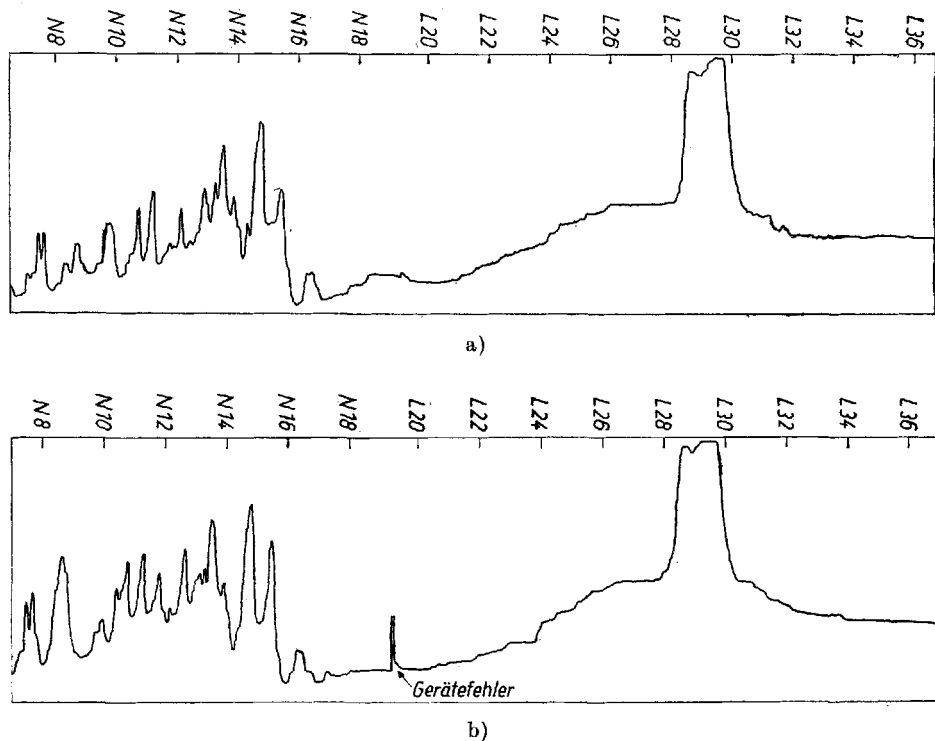


Abb. 2. IR-Spektren von a) 6-Nitro-4-methoxy-benzimidazol (IV), b) Trimethylsilyl-6-nitro-4-methoxybenzimidazol (XI)

Vergleicht man die Absorptionsspektren der silylierten Benzimidazole mit denen der Trimethylsilylderivate des Benzotriazols, so kann man eine auffallende Ähnlichkeit aller Hauptabsorptionsmaxima feststellen.

Die charakteristischen UV-Maxima aller silylierten N-Heterocyclen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

### Beschreibung der Versuche

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach BOËTTUS bestimmt und sind korrigiert.

Die UV-Spektren wurden mit dem Hilger & Watts H 700 Universal-Spektrophotometer aufgenommen. Als Lösungsmittel diente absolutes Dioxan. Alle IR-Messungen wurden mit dem Zeiss-Ultrarot-Spektralphotometer UR 10 in Nujol durchgeführt.

Tabelle 1  
Physikalische Daten der synthetisierten Verbindungen

Ausgangsbasen	Trimethylsilyl-derivate	Sdp./mm	Schmp. °C	$\lambda_{\max}$ [nm]
5-Nitro-benzimidazol (I)	Trimethylsilyl-5-nitro-benzimidazol (VIII)	180—181°/1,5	142—145°	240, 303
5-Amino-benzimidazol (II)	Trimethylsilyl-5-trimethylsilylamino-benzimidazol (IX)	177—178°/1,5		237, 353, 309
5-Hydroxy-benzimidazol (III)	Trimethylsilyl-5-trimethylsiloxy-benzimidazol (X)	152—153°/3		221, 248, 285, 290
6-Nitro-4-methoxy-benzimidazol (IV)	Trimethylsilyl-6-nitro-4-methoxy-benzimidazol (XI)	202—204°/1,5	182—183°	237, 307
6-Nitro-4-hydroxy-benzimidazol (V)	Trimethylsilyl-6-nitro-4-trimethylsiloxy-benzimidazol (XII)	183—184°/3	104—106°	240, 307
6-Amino-4-hydroxy-benzimidazol (VI)	Trimethylsilyl-6-trimethylsilylamino-4-trimethylsiloxy-benzimidazol (XIII)	180—182°/3		237, 260, 296
6-Amino-4-methoxy-benzimidazol (VII)	Trimethylsilyl-6-trimethylsilylamino-4-methoxy-benzimidazol (XIV)	186—189°/2		233, 255, 298
6-Nitro-4-methoxy-benzotriazol (XV)	Trimethylsilyl-6-nitro-4-methoxy-benzotriazol (XVII)	170—172°/2	114—116°	255—256, 335
6-Nitro-4-hydroxy-benzotriazol (XVI)	Trimethylsilyl-6-nitro-4-trimethylsiloxy-benzotriazol (XVIII)	162—166°/2		255, 334—335
Bis-(5-amino-imidazo[b]-pyridin)-sulfat (XIX-Sulfat)	Trimethylsilyl-5-trimethylsilylamino-imidazo[b]-pyridin (XXI)	150—152°/2		228, 249, 318
5-Hydroxy-imidazo[b]-pyridin (XX)	Trimethylsilyl-5-trimethylsiloxy-imidazo[b]-pyridin (XXII)	132—134°/2		239, 295

**Trimethylsilyl-5-nitro-benzimidazol (VIII)**

Zu 3,26 g (20 mMol) 5-Nitro-benzimidazol (I)<sup>10</sup> wurde eine Lösung von 6,0 g (37 mMol) Hexamethyldisilazan in 20 ml trockenem Dioxan hinzugefügt. Nach 2stündigem Erhitzen auf dem IR-Strahler hatte sich I gelöst. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde die Mischung noch weitere 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Durch anschließende Vakuumdestillation ließ sich VIII zu 83% in analysenreiner Form vom Sdp. 180–181° (1,5 mm) und Schmp. 142–144° als blaßgelbe Kristalle gewinnen.

$C_{10}H_{13}N_3O_2Si$  (235,3) gef.: C 50,79; H 5,38; N 17,34;  
ber.: C 51,05; H 5,57; N 17,86.

**Trimethylsilyl-5-trimethylsilylamino-benzimidazol (IX)**

1,96 g (15 mMol) frischdestilliertes 5-Amino-benzimidazol (II), durch Reduktion von I mit RANEY-Nickel W 6 gewonnen, wurden wie vorstehend beschrieben mit 10 g (62 mMol) Hexamethyldisilazan umgesetzt. Nach 8stündiger Reaktion konnte IX durch Vakuumdestillation als farblose, glasige Verbindung vom Sdp. 177–178° (1,5 mm) erhalten werden. Ausbeute: 68% d. Th.).

$C_{13}H_{23}N_3Si_2$  (277,5) gef.: C 56,60; H 8,12; N 15,34;  
ber.: C 56,26; H 8,36; N 15,15.

**Trimethylsilyl-5-trimethylsilyloxy-benzimidazol (X)**

Durch 8stündiges Erhitzen von 620 mg (5 mMol) 5-Hydroxy-benzimidazol<sup>11</sup> (III) mit 3,5 g (22 mMol) Hexamethyldisilazan in 10 ml trockenem Dioxan fielen nach Reinigung durch Vakuumdestillation 1,1 g (74% d. Th.) X als farbloses Öl vom Sdp. 152–153° (3 mm) an.

$C_{13}H_{22}N_2O_2Si_2$  (278,5) gef.: C 55,98; H 7,64; N 15,48;  
ber.: C 56,06; H 7,97; N 15,06.

**Trimethylsilyl-6-nitro-4-methoxy-benzimidazol (XI)**

Zu einer Suspension von 4,3 g (25 mMol) feingepulvertem 6-Nitro-4-methoxy-benzimidazol (IV, Schmp. 265–266°)<sup>12</sup> und 5,4 g (50 mMol) Trimethylchlorsilan in 50 ml trockenem Dioxan wurde eine Lösung von 5 g Triäthylamin in Dioxan unter Rühren tropfenweise bei Raumtemperatur zugegeben und 5 Stunden bei 70° gehalten. Vom ausgefallenen Triäthylaminhydrochlorid trennte man unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit ab und wusch dieses dreimal mit trockenem Dioxan. Nach Eindampfen der gesammelten Filtrate konnten aus dem öligen Rohprodukt durch zweimalige Vakuumdestillation 78% XI vom Sdp. 202–204° (1,5 mm) und Schmp. 182–185° als gelbe Kristalle erhalten werden.

$C_{11}H_{15}N_3O_3Si$  (265,4) gef.: C 49,31; H 5,48; N 16,27;  
ber.: C 49,78; H 5,77; N 15,84.

**Trimethylsilyl-6-nitro-4-trimethylsilyloxy-benzimidazol (XII)**

Eine Suspension von 4,48 g (25 mMol) feinpulverisiertem 6-Nitro-4-hydroxy-benzimidazol (V)<sup>12</sup> wurde mit 8 g (50 mMol) Hexamethyldisilazan 8 Stunden unter Rückfluß er-

<sup>10</sup>) O. FISCHER u. W. HESS, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 3967 (1903).

<sup>11</sup>) W. FRIEDRICH u. K. BERNHAUER, Z. Naturforsch **11 b**, 68 (1956).

<sup>12</sup>) H. B. GILLESPIE, H. ENGELMAN u. S. GRAFF, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3531 (1954).

hitzt. Nach 1—2 Stunden hatte sich V völlig gelöst. Das überschüssige Hexamethyldisilazan wurde nach beendeter Reaktion abdestilliert. Aus dem öligen Rohprodukt wurden 82% XII durch zweimalige Vakuumdestillation, Sdp. 183—184° (3 mm), als hellgelbe Kristalle vom Schmp. 104—106° erhalten.

$C_{13}H_{21}N_3O_3Si_2$  (323,5) gef.: C 49,02; H 6,38; N 13,25  
ber.: C 48,27; H 6,54; N 12,99

### Trimethylsilyl-6-trimethylsilylamino-4-trimethylsiloxy-benzimidazol (XIII)

1,2 g (5 mMol) 6-Amino-4-hydroxy-benzimidazol-sulfat (VI-Sulfat)<sup>12)</sup> wurden wie für XII beschrieben mit 8 g (50 mMol) Hexamethyldisilazan in 11stündiger Reaktion umgesetzt. Nach Abziehen des überschüssigen Hexamethyldisilazans im Vakuum wurde das silylierte Rohprodukt fraktioniert destilliert. Als erste Fraktion ging Bis-trimethylsilyl-sulfat vom Sdp. 68—69° (3 mm) über. Reines XIII vom Sdp. 180—182° (3 mm) stellt ein gelbes, hochviskoses Öl dar.

Ausbeute: 78% d. Th.

$C_{16}H_{31}N_3OSi_3$  (365,7) gef.: C 53,09; H 8,13; N 11,93;  
ber.: C 52,55; H 8,55; N 11,49.

### Trimethylsilyl-6-trimethylsilylamino-4-methoxy-benzimidazol (XIV)

Eine Suspension von 3,56 g (20 mMol) 6-Amino-4-methoxy-benzimidazol (VII)<sup>12)</sup> und 5,4 g (50 mMol) Trimethylchlorsilan in 50 ml trockenem Dioxan wurde wie für XI beschrieben mit einer Lösung von 5 g Triäthylamin in Dioxan umgesetzt. Die Aufarbeitung ergab ein hellrosa gefärbtes, viskoses Öl vom Sdp. 186—189° (2 mm), das nach einigen Tagen zu einer glasartigen Masse erstarrte.

Ausbeute: 73% d. Th.

$C_{14}H_{25}N_3OSi_2$  (307,6) gef.: C 55,29; H 8,09; N 13,24;  
ber.: C 54,66; H 8,19; N 13,66.

### Trimethylsilyl-6-nitro-4-methoxy-benzotriazol (XVII)

3,9 g (20 mMol) 6-Nitro-4-methoxy-benzotriazol (XV)<sup>12)</sup> wurden mit 8 g (50 mMol) Hexamethyldisilazan und 20 ml Dioxan als Lösungsvermittler 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie für XII beschrieben. XVII ließ sich in analysenreiner Form vom Sdp. 170—172° (2 mm) und Schmp. 114—116° als gelbe Kristalle gewinnen.

Ausbeute: 81% d. Th.

$C_{10}H_{14}N_4O_2Si_2$  (266,3) gef.: C 45,05; H 5,27; N 20,61;  
ber.: C 45,10; H 5,30; N 21,04.

### Trimethylsilyl-6-nitro-4-trimethylsiloxy-benzotriazol (XVIII)

1,8 g (10 mMol) 6-Nitro-4-hydroxy-benzotriazol (XVI)<sup>12)</sup> wurden mit 4 g (25 mMol) Hexamethyldisilazan 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden hatte sich XVI vollständig gelöst. Aufarbeitung erfolgte wie für XII beschrieben. Die Destillation lieferte einen schwach gelblichen Sirup vom Sdp. 162—166° (2 mm) in 76proz. Ausbeute.

$C_{12}H_{20}N_4O_3Si_2$  (324,5) gef.: C 45,18; H 6,22; N 17,85;  
ber.: C 44,41; H 6,21; N 17,27.

**Trimethylsilyl-5-trimethylsilylamino-imidazo[b]pyridin (XXI)**

Eine Mischung von 1,8 g (5 mMol) Bis-(5-amino-imidazo[b]pyridin)-sulfat (XIX-Sulfat), erhalten aus 3-Nitro-2,6-diamino-pyridin durch Ringschluß mit Ameisensäure<sup>13)</sup>, und 6,4 g (40 mMol) Hexamethyldisilazan wurden 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. XXI fiel nach Vakuumdestillation als schwach braun gefärbtes Öl vom Sdp. 150–152° (2 mm) an. Ausbeute: 72% d. Th.

$C_{12}H_{22}N_4Si_2$  (278,5) gef.: C 51,48; H 7,82; N 20,86;  
ber.: C 51,75; H 7,97; N 20,12.

**Trimethylsilyl-5-trimethylsilyloxy-imidazo[b]pyridin (XXII)**

1,35 g (10 mMol) 5-Hydroxy-imidazo[b]pyridin (XX)<sup>13)</sup> wurden mit 5 g (32 mMol) Hexamethyldisilazan 9 Stunden am Rückfluß unter Stickstoff erhitzt. Nach Vakuumdestillation konnte XXII in analysenreiner Form als farbloses, zähflüssiges Öl vom Sdp. 132–134° (2 mm) gewonnen werden.

Ausbeute: 79% d. Th.

$C_{12}H_{21}N_3OSi_2$  (279,5) gef.: C 51,29; H 7,29; N 15,26;  
ber.: C 51,56; H 7,58; N 15,04.

**Hydrolyse der Trimethylsilylderivate**

Die silylierten Substanzen wurden in ein 25-ml-Kölbchen eingewogen (s. Tab. 2) und in 10–15 ml Äthanol oder Dioxan (XI, XII, XVII und XXI) gelöst. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde die Lösung langsam auf dem Wasserbad erhitzt, 2 Stunden auf 75° gehalten und dann im Vakuum unter Stickstoff eingedampft. Die Trocknung der zurückgewonnenen freien Basen erfolgte je nach Empfindlichkeit bei 90–130° 1–3 Stunden im Vakuum.

Tabelle 2  
Hydrolyse der Silylverbindungen

Ausgangsbasen	Gewicht der Trimethylsilylderivate in g	Gewicht der Basen nach der Hydrolyse in g	Anzahl der gebundenen Trimethylsilylgruppen
I	0,4387	0,3092	1
II	0,5441	0,2585	2
III	0,4463	0,2214	2
IV	0,4237	0,3129	1
V	0,5268	0,2954	2
VI	0,5581	0,2357	3
VII	0,3953	0,2086	2
XV	0,3740	0,2762	1
XVI	0,4726	0,2558	2
XIX	0,4936	0,2438	2
XX	0,5253	0,2540	2

<sup>13)</sup> H. GRABOYES u. A. R. DAY, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6421 (1957).



Herrn Dr. A. KOLBE, Organisch-Chemisches Institut der Universität Halle, danken wir für die Aufnahmen der IR-Spektren. Gleichermaßen sind wir dem Analytischen Labor dieses Instituts für die Anfertigung der Elementaranalysen zu Dank verpflichtet.

Gatersleben, Institut für Kulturpflanzenforschung der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin.

Bei der Redaktion eingegangen am 31. Mai 1965.