

Carbodesilylierung von (Trimethylsilyl)imidazolen und -pyrazolen¹⁾

Franz Effenberger*, Michael Roos^{2a)}, Roshan Ahmad^{2b,c)} und Andreas Krebs

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, W-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 21. Dezember 1990

Key Words: Imidazoles, (trimethylsilyl)-, carbodesilylation of / Pyrazoles, (trimethylsilyl)-, carbodesilylation of / Carbodesilylation

Carbodesilylation of (Trimethylsilyl)imidazoles and -pyrazoles¹⁾

The preparation of the 1-methyl(trimethylsilyl) (TMS)-substituted imidazoles **3a**, **4a**, **8**, **9**, and **11a** by silylation of the corresponding metallated imidazoles is described. Carbodesilylation of **3** with aldehydes or carboxylic halogenides occurs selectively in 2-position. In the presence of a strong base (CsF) the reactivity against carbon electrophiles correlates well with the stability of the imidazolyl anions; regioselective carbodesilylation in 2-, 5-, or 4-position of the twofold TMS-

substituted imidazoles **3a** and **9** therefore is possible, which allows the synthesis of a great variety of hydroxyalkyl-substituted imidazoles and of acylimidazoles. By using the dimethylsulfamoyl substituent as an *N*-protecting group, the *N*-unsubstituted 5-benzoylimidazole (**26**) as well as the comparable 5-benzoyl-pyrazole (**30b**) and 5-(hydroxyphenylmethyl)-pyrazole (**30a**) are accessible.

Imidazole und Pyrazole werden in der Regel über Kondensationsreaktionen aus geeigneten α -substituierten Carbonyl- bzw. aus 1,3-Dicarbonylverbindungen mit Amidinen, Harnstoffen bzw. Hydrazinen erhalten; Acyl-substituierte Imidazole und Pyrazole können auf diesem Wege nur in begrenztem Maße dargestellt werden³⁾. Die bei Aromaten übliche Friedel-Crafts-Acylierung zur Einführung von Acyl-Gruppen ist bei Heteroaromaten mit basischem Azin-Stickstoff wegen der Komplexbildung des Katalysators bzw. des Elektrophils am Azin-Stickstoff und der dadurch stark herabgesetzten Reaktivität gegenüber Elektrophilen nur in Ausnahmefällen und unter speziellen Bedingungen möglich⁴⁾. In Einzelfällen sind 4(5)-Acylimidazole über Photo-Fries-Umlagerungen von *N*-Acylimidazolen zugänglich⁵⁾.

Allgemein anwendbare Wege zur Darstellung von 4- und 5-Acylimidazolen sind einmal die Addition metallorganischer Verbindungen an Imidazol-4(5)-carbaldehyde und zum anderen die Umsetzung metallierter Imidazole mit Aldehyden; die in beiden Fällen primär gebildeten sekundären Alkohole werden anschließend oxidiert^{6–10)}. Bei den Reaktionen metallierter Heterocyclusen können sich deren leicht ablaufende Folgereaktionen (Isomerisierung, Ringöffnung, Umlagerung u. ä.) nachteilig auswirken¹¹⁾.

Als Alternative zur Verwendung metallierter Heterocyclusen haben sich entsprechende Trimethylsilyl(TMS)-substituierte Verbindungen erwiesen, die mit Kohlenstoff-Elektrophilen, wie z. B. Carbonylverbindungen, unter Carbodesilylierung ebenfalls zu den erwünschten C-Substitutionsprodukten führen¹²⁾. Starke Basen können über einen primären Angriff am Silicium der TMS-Gruppe die Si–C-Bindung in TMS-substituierten Aryl- und Hetaryl-Verbindungen unter Bildung von Carbanionen spalten, und zwar umso leichter, je stabiler die entsprechenden Aryl- bzw. Hetaryl-Anionen sind¹³⁾. Am Beispiel der Reaktionen von 1-

Methyl(trimethylsilyl)pyrazolen¹⁴⁾, 5-(Trimethylsilyl)pyrimidin¹⁾ und TMS-substituierten Pyridinen¹⁾ mit Elektrophilen konnte die Möglichkeit der regioselektiven Halodesilylierung und Carbodesilylierung in Abhängigkeit von der Anionenstabilisierung und den Reaktionsbedingungen aufgezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Carbodesilylierung von TMS-substituierten Imidazolen, wobei wiederum der Regioselektivität und deren Beeinflussung durch die Reaktionsbedingungen besondere Bedeutung beigemessen wurde. Darüber hinaus haben wir uns mit der Frage geeigneter *N*-Schutzgruppen für die Reaktionen von (Trimethylsilyl)imidazolen und -pyrazolen beschäftigt.

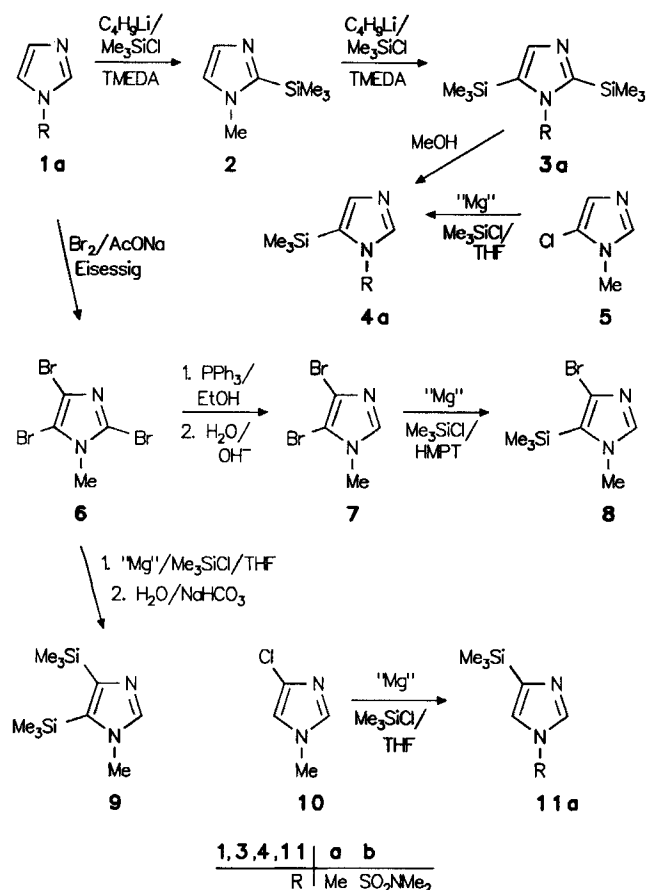
Darstellung TMS-substituierter 1-Methylimidazole

Die Einführung der TMS-Gruppe in den Imidazolring erfolgt in der Regel über die Reaktion entsprechender metallorganischer Verbindungen mit Trimethylsilylchlorid¹⁵⁾, wobei die metallorganischen Verbindungen durch direkte Metallierung von 1-Methylimidazol (**1a**) oder durch einen Metall-Halogen-Austausch entsprechender Halogen-substituierter 1-Methylimidazole erhalten werden können. In Schema 1 ist die Darstellung der von uns untersuchten TMS-substituierten 1-Methylimidazole zusammengefaßt.

Nach der in der Literatur beschriebenen Umsetzung von **1a** mit *n*-Butyllithium und Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in Ether^{15a)} erhielten wir in bescheidenen Ausbeuten ein Gemisch der mono- und disilylierten Verbindungen **2**, **3a** und **4a**. In Gegenwart molarer Mengen 1,2-Bis(dimethylamino)ethan (TMEDA), über dessen günstigen Einfluß auf Reaktivität und Selektivität bei Lithierungen vielfach berichtet wurde¹⁶⁾, isolierten wir dagegen ausschließlich 1-Methyl-2,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (**3a**) mit 68% Ausbeute, das nach

Lit.^{15a)} in einer selektiv verlaufenden Hydrolyse mit Wasser bzw. Wasser/verd. Salzsäure zu 1-Methyl-5-(trimethylsilyl)imidazol (**4a**) protodesilyliert werden kann. Wir haben gefunden, daß sich für diese Hydrolyse Methanol besonders gut eignet und **4a** auf diese Weise mit 85% Ausbeute erhalten wird.

Schema 1



Die nur mit schlechter Ausbeute (15%) beschriebene Darstellung von 2,4,5-Tribrom-1-methylimidazol (**6**) aus **1a**^{17a)} konnten wir unter den für die Bromierung von Imidazol angewandten Bedingungen^{17b)} auf 33% verbessern. Die Dehalogenierung von **6** erfolgte unter den Bedingungen der Protodebromierung von 2,4,5-Tribrom-1H-imidazol¹⁸⁾ sehr selektiv und mit 80proz. Ausbeute zu 4,5-Dibrom-1-methylimidazol (**7**), aus dem über eine In-situ-Grignard-Reaktion mit Mg/TMSC¹⁹⁾ bei Raumtemperatur 4-Brom-1-methyl-5-(trimethylsilyl)imidazol (**8**) in 77proz. Ausbeute erhalten wurde.

Ebenfalls über eine In-situ-Grignard-Reaktion gelang die Silylierung sowohl von 5-Chlor-1-methylimidazol (**5**) zu **4a** als auch von 4-Chlor-1-methylimidazol (**10**) zu 1-Methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol (**11a**) mit Mg/TMSC in Tetrahydrofuran (THF) nach mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluß mit 81 bzw. 58% Ausbeute.

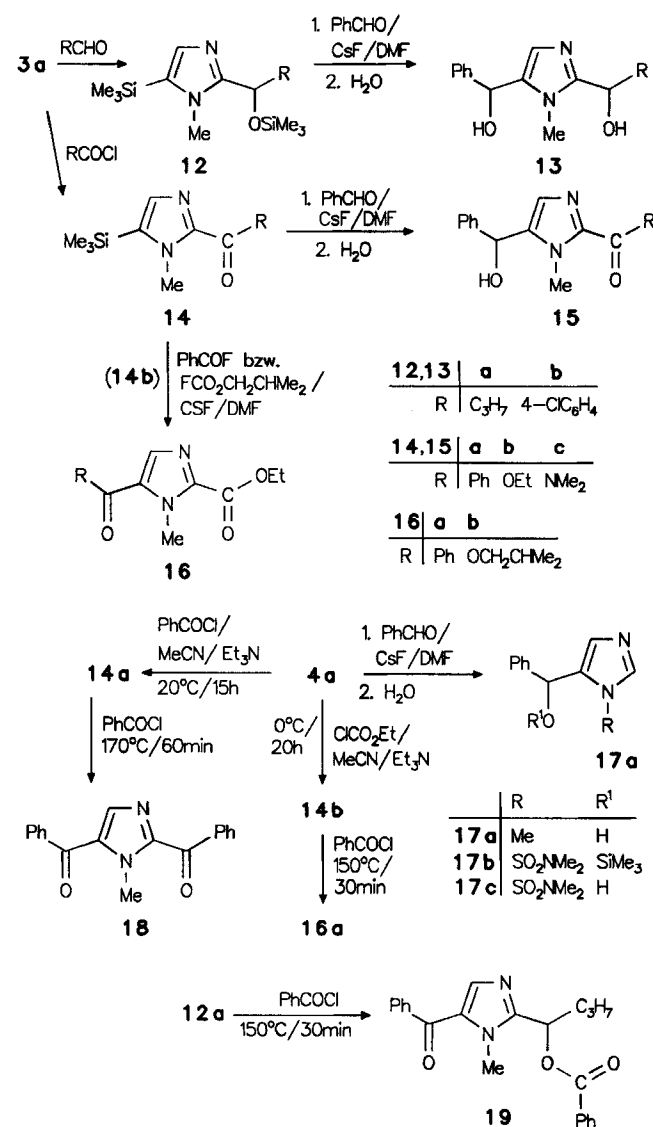
Versuche zur Darstellung von 1-Methyl-4,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (**9**) aus der Dibromverbindung **7** waren

weder mit einem Überschuß an Mg/TMSC noch mit der Entrainment-Methode¹⁹⁾ erfolgreich. Dagegen verlief die Überführung von **6** in **9** unter In-situ-Grignard-Bedingungen in THF bei tiefer Temperatur (2–15°C) und anschließender Aufarbeitung mit Wasser/Natriumhydrogencarbonat in sehr guten Ausbeuten.

Reaktionen TMS-substituierter 1-Methylimidazole mit Kohlenstoff-Elektrophilen in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen

Vergleichbar zu den Befunden über Reaktionen TMS-substituierter 1-Methylpyrazole¹⁴⁾ sollten sich auch TMS-substituierte 1-Methylimidazole mit Elektrophilen – je nach den angewandten Reaktionsbedingungen – regioselektiv in den Positionen 2, 4 oder 5 des Imidazolrings umsetzen lassen. Die Auswahl der untersuchten und im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen TMS-substituierten 1-Methylimidazole erfolgte so, daß die zu erwartende Regioselektivität der elektrophilen Carbodesilylierung experi-

Schema 2



mentell belegbar wird, insbesondere auch durch die Reaktionen der 2,5- und 4,5-Bis(trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole **3a** und **9**.

Die Reaktivitätsabstufung in den Positionen 2, 4 und 5 sollte bei der direkten Umsetzung der TMS-substituierten 1-Methylimidazole mit Elektrophilen durch die relative Stabilität der Wheland-Zwischenstufen bestimmt sein, was eine Reaktivitätsreihenfolge $2 \gg 4 \approx 5$ ergeben würde²⁰; bei Zugabe starker Basen als Katalysator^{13,14} sollte dagegen die relative Anionenstabilisierung in den verschiedenen Ringpositionen entscheidend sein, was zu einer Reaktivitätsreihenfolge $2 > 5 > 4$ ^{9,21} führen würde.

In Schema 2 und in den Tabellen 1 und 2 ist die Reaktionsweise der in 2- und 5-Position TMS-substituierten 1-Methylimidazole **3a**, **4a**, **12** und **14** mit Kohlenstoffelektrophilen bei Temperaturen bis zu 100°C mit und ohne Zugabe von CsF als Katalysator zusammengefaßt.

1-Methyl-2,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (**3a**) reagiert mit Aldehyden, Carbonsäurechloriden bzw. Chlorameisensäure-Derivaten bei Temperaturen bis maximal 100°C ohne CsF-Katalyse ausschließlich in 2-Position zu den Carbodesilylierungsprodukten **12** bzw. **14** (Schema 2, Tab. 1).

Tab. 1. Unkatalysierte Umsetzungen von 1-Methyl-2,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (**3a**) mit Elektrophilen

Elektrophil	Reaktionszeit h	temp. °C	Produkt -1-methyl-5-(tri- methylsilyl)imidazol	Ausb. (%)
C ₃ H ₇ CHO	2	50	2-[1-(Trimethylsiloxy)- butyl]- (12a)	86
4-ClC ₆ H ₄ CHO	1	100	2-[(4-Chlorphenyl)- (trimethylsiloxy)- methyl]- (12b)	90
C ₆ H ₅ COC1	1/2	25 ^{a)}	2-Benzoyl- (14a)	97
ClCO ₂ Et	3/4	40 ^{a)}	2-(Ethoxycarbonyl)- (14b)	93
ClCONMe ₂	3	100	2-[(Dimethylamino)- carbonyl]- (14c)	47

^{a)} In CCl₄.

Die Substitution der TMS-Gruppe in 5-Position der Imidazole **12**, **14** und **4a** durch Elektrophile erfolgt bei Temperaturen unterhalb 100°C in DMF nur in Gegenwart einer

Tab. 2. CsF-katalysierte Umsetzungen der 5-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole **4a**, **12** und **14** mit Benzaldehyd (A), Benzoylfluorid (B) oder Fluorameisensäure-isobutylester (C) in DMF

Edukt	Elektrophil	Reaktionszeit min	temp. °C	Produkt -5-(hydroxyphenylmethyl)- 1-methylimidazol	Ausb. (%)
12a	A	120	90	2-(1-Hydroxybutyl)- (13a)	43
12b	A	120	90	2-[(4-Chlorphenyl)- hydroxymethyl]- (13b)	51
14a	A	15	45	2-Benzoyl- (15a)	53
14b	A	5	40	2-(Ethoxycarbonyl)- (15b)	58
14c	A	225	30	2-[(Dimethylamino)- carbonyl]- (15c)	46
14b	B	40	60	5-Benzoyl-2-(ethoxycarbonyl)- 1-methylimidazol (16a)	24
14b	C	150	50	2-(Ethoxycarbonyl)-5-(isobutoxycarbonyl)-1-methyl- imidazol (16b)	55
4a	A	120	90	5-(Hydroxyphenylmethyl)- 1-methylimidazol (17a)	53

Base (z. B. CsF) zu den entsprechenden Carbodesilylierungsprodukten **13**, **15**, **16** und **17a** (Schema 2, Tabellen 2, 3).

Tab. 3. Umsetzungen der 5-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole **4a**, **12a** und **14a,b** mit Benzoylchlorid bzw. Chlorameisensäure-ethylester

Edukt	Elektrophil	Reaktionszeit h	temp. °C	Produkt -1-methylimidazol	Ausb. (%)
4a	PhCOC1 ^{a)}	15	20	14a	84
4a	ClCO ₂ Et ^{a)}	21	0	14b ^{b)}	57
12a	PhCOC1	1/2	150	5-Benzoyl-2-[1-(benzoyloxy)butyl]- (19)	76
14a	PhCOC1	1	170	2,5-Dibenzoyl- (18)	51
14b	ClCO ₂ Et	1/2	150	16a	59

^{a)} In Gegenwart von Triethylamin in Acetonitril. — ^{b)} Außerdem 7% **4a**.

Oberhalb von 100°C reagiert auch die TMS-Gruppe in 5-Position der Imidazole **12a** und **14a,b** mit Carbonsäurechloriden und Chlorameisensäureestern ohne Basenzusatz unter Carbodesilylierung zu den Disubstitutionsprodukten **19**, **18** bzw. **16a** (Schema 2, Tab. 3).

Eine Acylierung oder Carboxylierung in 2-Position ist auch ausgehend von in 2-Stellung nicht TMS-substituierten Imidazolen möglich, wie die Umsetzung von 1-Methyl-5-(trimethylsilyl)imidazol (**4a**) mit Benzoylchlorid bzw. Chlorameisensäure-ethylester in Gegenwart von Triethylamin in Acetonitril zu **14a** bzw. **14b** zeigt (Schema 2, Tab. 3).

Einen Vergleich der Reaktivitäten der Positionen 2 und 4 zeigen die Umsetzungen von 1-Methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol (**11a**) und 2-Benzoyl-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol (**20a**) mit Benzoylchlorid oder Chlorameisensäure-ethylester: Mit Benzoylchlorid reagiert **11a** erst bei höherer Temperatur (140°C) unter ausschließlicher H-Substitution in 2-Position zu **20a**, aus dem bei 170°C unter Carbodesilylierung der TMS-Gruppe in 4-Position 2,4-Dibenzoyl-1-methylimidazol (**21**) entsteht. In Gegenwart von Triethylamin erfolgt dagegen schon bei 20°C in Acetonitril die H-Substitution in 2-Position von **11a** zu den 2-Acyl-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazolen **20a** bzw. **20b** (Schema 3, Tab. 4).

Tab. 4. Umsetzungen der 4-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole **11a** und **20a** mit Benzoylchlorid sowie von **11a** mit Benzoylchlorid bzw. Chlorameisensäure-ethylester

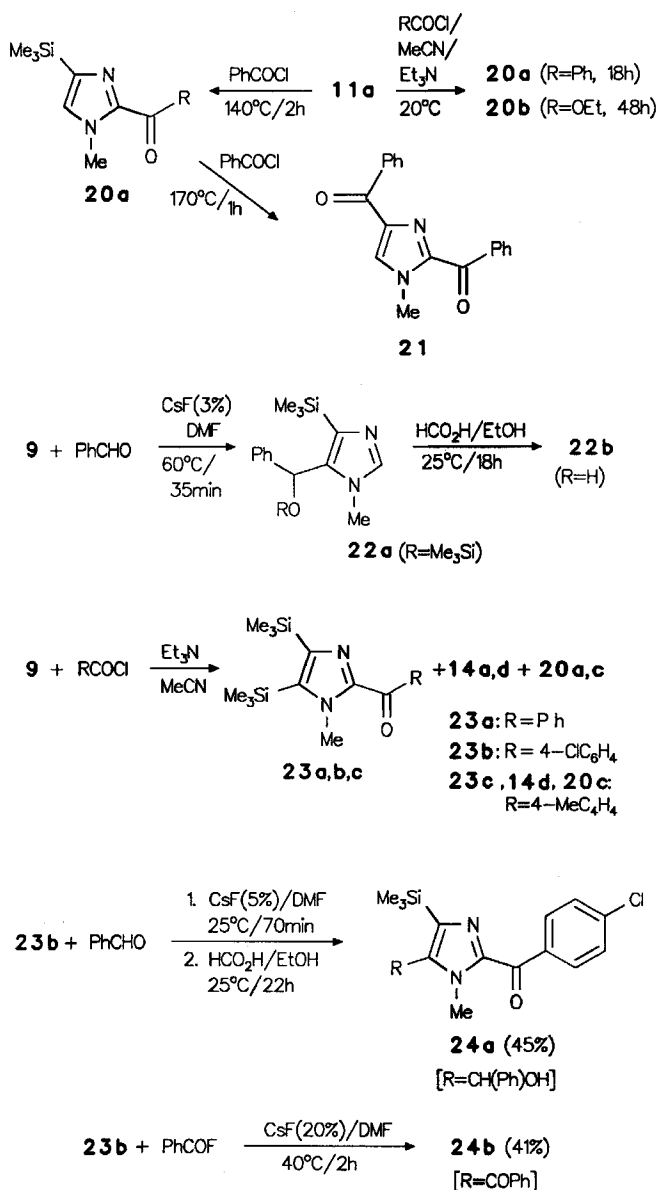
Edukt	Elektrophil	Reaktionszeit h	temp. °C	Produkt -1-methylimidazol	Ausb. (%)
11a	PhCOC1	2	140	2-Benzoyl-4-(tri- methylsilyl)- (20a)	32
20a	PhCOC1	1	170	2,4-Dibenzoyl- (21)	63
11a	PhCOC1 ^{a)}	18	20	20a	70
11a	ClCO ₂ Et ^{a)}	48	20	2-Ethoxycarbonyl-4- (trimethylsilyl)- (20b)	19

^{a)} In Gegenwart von Triethylamin in Acetonitril.

Die Reaktionsweise der 4,5-Bis(trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole **9** und **23b** mit einer Reihe von

Elektrophilen unter Variation der Reaktionsbedingungen ist ebenfalls in Schema 3 sowie in Tab. 5 zusammengefaßt.

Schema 3



Mit CsF katalysiert, reagiert die TMS-Gruppe in 5-Position von 9 erwartungsgemäß deutlich besser als die in 4-Position, so daß mit Benzaldehyd eine selektive Carbodesilylierung zu 22a möglich ist. Die Trimethylsiloxy-Gruppe in 22a kann mit Ethanol/Ameisensäure selektiv unter Bildung von 22b hydrolysiert werden.

In Gegenwart von Triethylamin erfolgt mit Acylchloriden in Acetonitril eine Acylierung von 9 stets ausschließlich in 2-Position zu den 2-Acyl-1-methyl-4,5-bis(trimethylsilyl)imidazolen 23a, b, c, wobei unter den angewandten Reaktionsbedingungen zum Teil auch eine Protodesilylierung der TMS-Gruppe in 4-Stellung zu 14a, d bzw. in 5-Position zu 20a, c eintritt.

Die Imidazole 23 reagieren mit Elektrophilen in Gegenwart von CsF bereits bei niederen Temperaturen (25–40°C) in DMF ausschließlich nur in 5-Position unter Carbodesilylierung, wie am Beispiel der Umsetzungen von 23b mit Benzaldehyd und Benzoylfluorid zu 24a bzw. 24b gezeigt wird.

Tab. 5. CsF-katalysierte Umsetzungen der 4,5-Bis(trimethylsilyl)-(9) und -2-(4-chlorbenzoyl)-1-methylimidazole (23b) mit Benzaldehyd und Aroylhalogeniden

Edukt/ Elektrophil	Reaktions- zeit h	temp. °C	Produkt -1-methylimidazol	Ausb. (%)
9/ PhCHO	1/2	60	5-[Phenyl(trimethylsilyl- oxy)methyl]-4-(trimethyl- silyl)- (22a) ^{a)}	85
9/ 4-ClC ₆ H ₄ COCl ^{b)}	22	25	4,5-Bis(trimethylsilyl)- 2-(4-chlorbenzoyl)-(23b)	69
9/ PhCOCl ^{b)}	22	50	2-Benzoyl-4,5-bis(tri- methylsilyl)- (23a) + 20a + 14a	54 7 14
9/ 4-CH ₃ C ₆ H ₄ COCl ^{b)}	80	25	4,5-Bis(trimethylsilyl)- 2-(4-toluoyl)- (23c) + 2-(4-toluoyl)-4-(tri- methylsilyl)- (20c) + 2-(4-toluoyl)-5-(tri- methylsilyl)- (14d)	32 5 20
23b/ PhCHO	1	25	2-(4-Chlorbenzoyl)-5- [hydroxy(phenyl)methyl]- 4-(trimethylsilyl)- (24a)	45
23b/ PhCOF	2	40	5-Benzoyl-2-(4-chlor- benzoyl)-4-(trimethyl- silyl)- (24b)	41

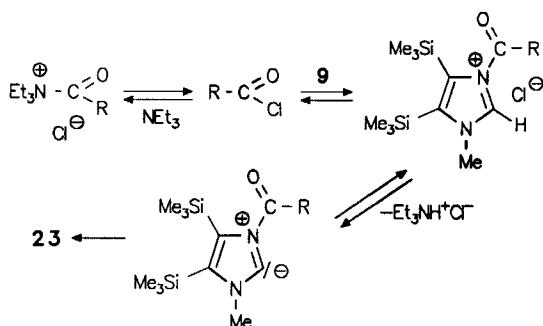
^{a)} Nach 18stdg. Reaktion mit HCO₂H/EtOH bei Raumtemp. 64% 5-(Hydroxyphenylmethyl)-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol (22b). — ^{b)} Umsetzung ohne CsF in Gegenwart von Triethylamin in Acetonitril.

Durch Erhitzen der Diacylverbindung 24b mit Benzoylchlorid auf 170°C entstand eine Palette von Produkten, aus der sich chromatographisch eine siliciumfreie Verbindung abtrennen ließ, deren Molmasse dem 4,5-Dibenzoyl-2-(4-chlorbenzoyl)-1-methylimidazol entspricht.

Diskussion der Ergebnisse

Vorstehend wurde gezeigt, daß eine selektive Acylierung oder Carboxylierung von TMS-substituierten 1-Methylimidazolen in den Positionen 2, 4 und 5 möglich ist. In den von uns untersuchten Carbodesilylierungsreaktionen von 1-Methyl-2,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (3a) war die TMS-Gruppe in 2-Position am reaktivsten, was sich bei den Reaktionen ohne Zugabe von Base (Schema 2) mit der größeren Stabilität der Wheland-Zwischenstufen²⁰⁾ deuten läßt. In Gegenwart von Triethylamin ist die Acylierung in 2-Stellung sogar bevorzugt gegenüber einer Carbodesilylierung in 4- oder 5-Position (Schemata 2, 3). Es ist anzunehmen, daß diese Reaktionen über einen Ylidmechanismus¹⁾ ablaufen, der durch eine konkurrierende Reaktion der Acylierungsagenzien mit dem Azin-Stickstoff der Imidazole einerseits und Triethylamin andererseits ermöglicht wird. Die Deprotonierung des Imidazoliumsalzes zu einem Ylid ist außerordentlich begünstigt²²⁾ und dessen anschließende Acylierung leicht möglich¹⁾, wie die in Schema 4 angeführte Acylierung von 9 beispielhaft zeigt.

Schema 4



Carbodesilylierungen in 4- und in 5-Position, ohne Zugabe von Base, sind nur bei Temperaturen $> 150^\circ\text{C}$ möglich. Da hierbei kein entscheidender Reaktionsunterschied beider Positionen zu erwarten war²⁰, haben wir auf einen Reaktivitätsvergleich zwischen der 4- und 5-Position unter diesen Bedingungen verzichtet.

Völlig anders liegen die Verhältnisse der Carbodesilylierungen bei Zugabe starker Base (CsF), bei denen die Anionenstabilität der Zwischenstufen entscheidend ist^{1,14}. Bedingt durch den Adjacent-Lone-Pair-Effect²³, ist das 5-Imidazolyl-Anion deutlich stabiler als das 4-Imidazolyl-Anion^{4,21}. Damit wird eine selektive Substitution der TMS-Gruppe in 5-Stellung von 4,5-Bis(trimethylsilyl)-substituierten Imidazolen möglich, wie die Beispiele der Umsetzungen mit den Verbindungen **9** und **23b** (Schema 3) belegen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß über TMS-substituierte 1-Methylimidazole durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen die selektive Einführung von Hydroxyalkyl-, Acyl- und Carboxyl-Substituenten auf einfache Weise möglich ist.

Darstellung und Reaktionen 1-(Dimethylsulfamoyl)-geschützter Imidazole und Pyrazole

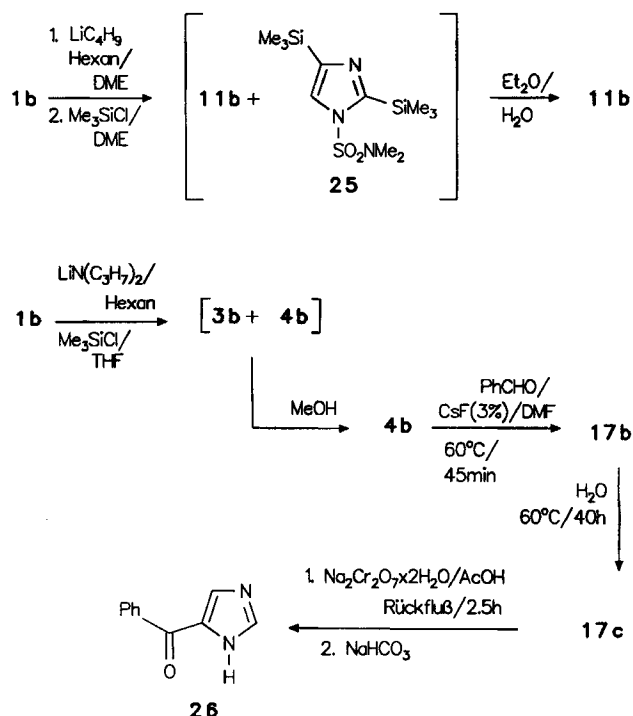
Imidazole und Pyrazole können aufgrund ihrer N–H-Acidität mit TMS-substituierten Imidazolen und Pyrazolen unter Protodesilylierung reagieren. Um diese störenden Nebenreaktionen zu vermeiden, haben wir sowohl bei den Reaktionen der Imidazole (vorliegende Arbeit) als auch bei den Umsetzungen der Pyrazole¹⁴ jeweils die *N*-Methyl-Verbindungen eingesetzt. Da für die Herstellung der häufig erwünschten, am Stickstoff unsubstituierten Imidazole und Pyrazole eine Abspaltung der *N*-Methyl-Gruppe nicht möglich ist, mußte eine andere *N*-Schutzgruppe eingesetzt werden.

Die Einführung der TMS-Gruppe in Imidazole bzw. Pyrazole erfolgt häufig über Metallierungsreaktionen, was die Wahl der Schutzgruppe in starkem Maße einengt. Wir haben daher die Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe gewählt, die gegenüber Metallierungsagenzien weitgehend stabil ist und sich in saurem Medium einfach abspalten läßt^{8,24}.

Die Silylierung von 1-(Dimethylsulfamoyl)imidazol (**1b**) mit Butyllithium/TMSC in Dimethoxyethan ergibt in mäßigen Ausbeuten ein Gemisch aus den in 4- und den in 2- und 4-Stellung TMS-substituierten Verbindungen **11b** und **25**, aus dem bei wäßriger Aufarbeitung 1-(Dimethylsulfamoyl)-4-(trimethylsilyl)imidazol (**11b**) erhalten wird (Schema 5).

Bei der Silylierung von **1b** mit Lithiumdiisopropylamid in Gegenwart von TMSC analog zur „In-situ“-Grignard-Reaktion¹⁹ erfolgt ausschließlich Silylierung in 2- und 5-Position zu einem Gemisch aus den Verbindungen **3b** und **4b**, aus dem man durch Aufarbeitung mit Methanol das 1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(trimethylsilyl)imidazol (**4b**) in 85proz. Gesamtausbeute erhält.

Schema 5

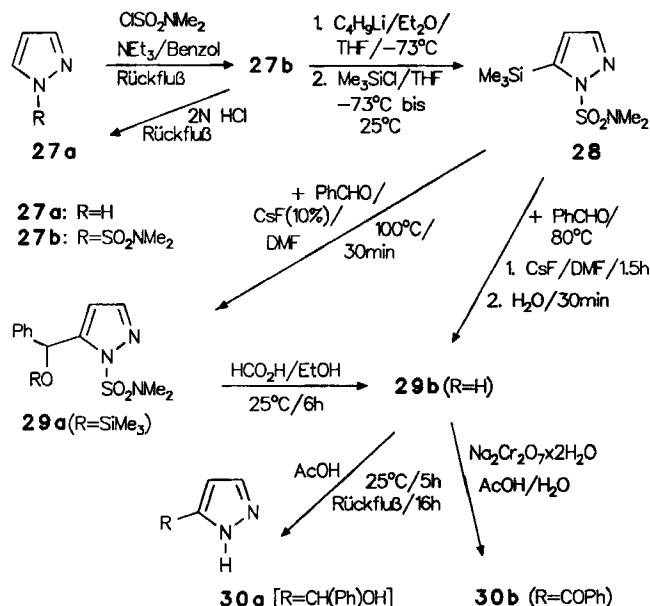


Die CsF-katalysierte Carbodesilylierung von **4b** mit Benzaldehyd zu **17b** gelang bereits bei 60°C in sehr guter Ausbeute. Für die vergleichbare Reaktion der *N*-Methylverbindung **4a** mußten höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten angewendet werden (siehe oben), was durch die bessere Stabilisierung des 5-Imidazolyl-Anions in **1b** im Vergleich zu **1a** erklärt werden kann. Durch Erwärmen mit Wasser kann der Silylether **17b** zum Phenylcarbinol **17c** gespalten werden, bei dessen Oxidation mit Natriumdichromat in Essigsäure überraschenderweise auch gleich die *N*-Schutzgruppe abgespalten wird und 5-Benzoylimidazol (**26**) als Endprodukt in befriedigender Ausbeute entsteht (Schema 5). Chadwick und Ngochindo⁸ haben für die Abspaltung der Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe mehrstündiges Erhitzen in 2 N HCl angegeben.

Als Ergänzung zu unseren früheren Untersuchungen¹⁴ haben wir jetzt auch die Darstellung und das Reaktionsverhalten von 1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(trimethylsilyl)pyrazol (**28**) untersucht.

Trotz der vergleichbaren pK_s -Werte von Imidazol und Pyrazol (**27a**) muß für die Sulfonylierung von **27a** zu 1-(Dimethylsulfamoyl)pyrazol (**27b**) in Benzol unter Rückfluß

Schema 6



erhitzt werden, während Imidazol schon bei Raumtemperatur reagiert. Im Gegensatz zur Silylierung des 1-(Dimethylsulfamoyl)imidazols (**1b**) kann das analog substituierte Pyrazol **27b** erwartungsgemäß ohne Schwierigkeiten in 5-Position metalliert und durch Umsetzung mit TMSC in sehr guten Ausbeuten in 1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(trimethylsilyl)pyrazol (**28**) übergeführt werden (Schema 6). Die mit CsF katalysierte Carbodesilylierung von **28** mit Benzaldehyd führt nach kurzen Reaktionszeiten ausschließlich zum Substitutionsprodukt **29a**, das mit Ameisensäure unter Silyl-etherspaltung das Carbinol **29b** ergibt; bei längeren Reaktionszeiten und Aufarbeitung mit Wasser erhält man aus **28** direkt das Carbinol **29b**, aus dem beim Erhitzen mit Essigsäure die *N*-Schutzgruppe unter Bildung von 5-(Hydroxyphenylmethyl)pyrazol (**30a**) abgespalten wird. Bei der Oxidation von **29b** mit Natriumdichromat in Essigsäure entsteht wiederum unter gleichzeitiger Abspaltung der *N*-Schutzgruppe 5-Benzoylpyrazol (**30b**).

Die angeführten Beispiele belegen, daß bei der Anwendung TMS-substituierter Azole in der Synthese die Dimethylsulfamoyl-Schutzgruppe wegen ihrer Stabilität gegenüber Metallierungsagenzien und wegen ihrer unter milden Bedingungen erfolgenden Abspaltung sehr vorteilhaft ist.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit; Herrn Dr. D. Krimmer danken wir für geschickte experimentelle Mithilfe.

Experimenteller Teil

¹H-NMR: Varian T 60 und EM 360, Bruker WP 80, HX 90 und CXP 300, TMS als interner Standard. — IR: Perkin-Elmer-Registrierphotometer 457. — Präparative Säulenchromatographie: Glassäulen verschiedener Dimensionen mit Kieselgel 60, 230–400 mesh ASTM (Fa. Macherey-Nagel). — Gaschromatographie für Umsatzbestimmungen: Hewlett-Packard, 5700 A mit FID, Spectra-

Physics Minigrator. Trägergas: 30 ml/min Stickstoff, Glassäulen 2.3 m × 2 mm, Phasen mit jeweils 5% OV 17, OV 101 bzw. CW 20 M auf Chromosorb W, 100–120 mesh.

Allgemeines: Alle Reaktionen wurden unter Stickstoff und unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. — Als charakteristische spektroskopische Daten werden die ¹H-NMR-Protonensignale der Imidazole in 2-, 4- und 5-Stellung angegeben sowie die IR-Schwingungsfrequenzen der Carbonylgruppen der Substituenten. Die NCH₃-Protonen erscheinen jeweils bei δ = 3.46–4.34 (s, 3H) und die Si(CH₃)₃-Protonen bei δ = 0.31–0.40 (s, 9H).

1-Methyl-2,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (3a): Man tropft zu 12.8 g (0.156 mol) 1-Methylimidazol (**1a**), 36.3 g (0.312 mol) 1,2-Bis(dimethylamino)ethan (TMEDA) und 100 ml absol. Diethylether eine Lösung von 195 ml (0.312 mol) 1.6 N Butyllithium in Hexan — zunächst 19.5 ml bei –30°C, dann 175.5 ml bei –40°C — und rührt 2 h bei –40°C. Nach Erwärmen auf Raumtemp. innerhalb von 2 h tropft man zu dem Gemisch eine Lösung von 33.8 g (0.312 mol) Trimethylsilylchlorid (TMSC) in 100 ml absol. Ether, rührt 2 h unter Rückfluß, läßt ca. 12 h bei Raumtemp. stehen, filtriert und engt das Filtrat im Rotationsverdampfer i. Vak. ein. Aus dem festen Rückstand werden die bei 0.01 Torr flüchtigen Anteile langsam abdestilliert und verworfen, dann wird das Produkt unter Erwärmen bis zu 110°C (Badtemp.) in eine 1-l-Blase sublimiert und das Sublimat aus 110 ml absol. Hexan umkristallisiert, Ausb. 24.0 g (68%), Schmp. 127–133°C [Lit.^{15a}] 119–121°C (Pentan)].

1-Methyl-5-(trimethylsilyl)imidazol (4a)

a) Man läßt 17.5 g (0.077 mol) **3a** in 100 ml Methanol 1 h bei Raumtemp. stehen und kristallisiert das nach Abdestillieren des Methanols bei 35°C zurückbleibende Produkt aus Pentan um, Ausb. 10.1 g (85%), Schmp. 54°C [Lit.^{15a}] Sdp. 58°C/10 Torr). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.17 (s, 1H, 4-H), 7.58 (s, 1H, 2-H).

b) Man tropft unter Rühren innerhalb 2 h zu 12.15 g (0.50 mol) Magnesiumgrieß (zuvor 2 h bei 50°C mit Iod geätzt) und 54.3 g (0.50 mol) TMSC in 200 ml Tetrahydrofuran die Lösung von 46.62 g (0.40 mol) 5-Chlor-1-methylimidazol (**5**) in 100 ml Tetrahydrofuran, rührt 3 h unter Rückfluß, gießt das Gemisch auf 500 ml 0.5 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung, extrahiert zweimal mit jeweils 300 ml Ether, trocknet die Extrakte mit Magnesiumsulfat, engt im Rotationsverdampfer ein, destilliert den öligen Rückstand bei Sdp. 56°C/0.02 Torr und kristallisiert das Destillat aus Pentan um, Ausb. 49.82 g (81%), Schmp. 52–53°C.

2,4,5-Tribrom-1-methylimidazol (6): Man tropft zu 34.25 g (0.42 mol) **1a** und 400.0 g (4.38 mol) Natriumacetat in 3 l Eisessig innerhalb 40 min 1/3 der Lösung von 192.0 g (1.25 mol) Brom in 400 ml Eisessig, gibt 100.0 g (1.22 mol) Natriumacetat zu, tropft innerhalb 40 min die restliche Bromlösung zu und rührt 2.5 h bei Raumtemp. Dann wird der Eisessig im Rotationsverdampfer bei 50°C entfernt, der Rückstand mit 3.5 l Wasser aufgeschlämmt, der verbleibende Niederschlag mit 3 l Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator über Phosphorpentoxid und Kaliumhydroxid bei 15 Torr getrocknet. Zur vollständigen Entfernung des Wassers wird das Produkt in Dichlormethan gelöst, noch vorhandenes Wasser abgetrennt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand (49.3 g farblose Kristalle) aus 360 ml Ethylacetat/Hexan (1:5) umkristallisiert, Ausb. 37.5 g, nach Aufarbeiten der Mutterlauge insgesamt 43.9 g (33%), Schmp. 93–95°C [Lit.^{17a}] 93–94.5°C (Ether)].

4,5-Dibrom-1-methylimidazol (7): Unter leichtem Erwärmen tropft man zu der Lösung von 1.055 g (3.31 mmol) **6** in 2 ml Ethanol die Lösung von 0.872 g (3.33 mmol) Triphenylphosphan in 3.4 ml

Ethanol, erhitzt 45 min unter Rückfluß, engt im Rotationsverdampfer ein, gibt zum Rückstand 10 ml 0.5 N NaOH und rührt 1 h bei Raumtemp. Nach dreimaliger Extraktion mit jeweils 50 ml Ether werden die vereinigten Etherextrakte mit 20 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand (1.613 g farblose ölige Kristalle) wird zweimal bei 60°C/0.01 Torr sublimiert, Ausb. 0.636 g (80%), Schmp. 81.5–82°C [Lit.¹⁸⁾ 80–81°C (Benzol/leichtes Petroleum)].

4-Brom-1-methyl-5-(trimethylsilyl)imidazol (8): Nach Lit.^{19a)} wird zu 1.52 g (62.5 mmol) Magnesium-Spänen und 6.79 g (62.5 mmol) TMSC in 30 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) unter Rühren bei 80°C innerhalb 2 h die Lösung von 6.0 g (25.0 mmol) **7** in 15 ml HMPT getropft, anschließend 24 h bei 80°C gerührt und aufgearbeitet; Ausb. 4.5 g (77%), Sdp. 83°C/0.002 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃, TMS extern): δ = 7.46 (s, 1H, 2-H).

C₇H₁₃BrN₂Si (233.2)

Ber. C 36.05 H 5.62 Br 34.27 N 12.01

Gef. C 36.44 H 5.82 Br 33.18 N 12.11

1-Methyl-4,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (9): Zu 17.01 g (0.70 mol) Magnesiumgrieß (zuvor 2 h bei 50°C mit Iod geätzt), 91.26 g (0.84 mol) TMSC und 450 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 1.5 g (0.047 mol) kristallines **6** und tropft innerhalb 5 h unter Kühlen auf 2–5°C die Lösung von 43.6 g (0.137 mol) **6** in 225 ml Tetrahydrofuran zu. Es wird ca. 12 h gerührt, das Gemisch dann in 550 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 250 g Eis eingerührt und vom nicht umgesetzten Magnesium abfiltriert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase fünfmal mit jeweils 300 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden auf 500 ml eingengt, mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei 70°C abdestilliert; der Rückstand wird über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne i. Vak. destilliert, Ausb. 17.0 g, Sdp. 58°C/0.001 Torr, Schmp. <49°C. Der Vorlauf (7.7 g) wird über eine Spaltrohrkolonne destilliert, Ausb. 2.9 g, Sdp. 150°C/15 Torr, Gesamtausb. 19.9 g (63%), Schmp. 52.5–53.3°C (Pentan). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.65 (s, 1H, 2-H).

C₁₀H₂₂N₂Si₂ (226.5) Ber. C 53.04 H 9.79 N 12.37

Gef. C 52.95 H 9.73 N 12.13

1-Methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol (11a): Wie bei der Darstellung von **4a** nach b) beschrieben aus 5.0 g (0.208 mol) mit Iod vorbehandeltem Magnesium, 85 ml Tetrahydrofuran, 26.5 ml (0.208 mol) TMSC und 19.54 g (0.167 mol) 4-Chlor-1-methylimidazol (**10**) in 45 ml Tetrahydrofuran. Es wird 25 h unter Rückfluß erhitzt und gerührt. Nach Aufarbeiten mit 500 ml 0.5 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimaliger Extraktion mit jeweils 300 ml Ether werden die Extrakte mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt, der ölige Rückstand wird i. Vak. destilliert, Ausb. 15.02 g (58%), Sdp. 56°C/0.02 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.03 (s, 1H, 5-H), 7.60 (s, 1H, 2-H).

C₇H₁₄N₂Si (154.3) Ber. C 54.49 H 9.15 N 18.14

Gef. C 54.61 H 9.40 N 18.30

Unkatalysierte Umsetzungen von 3a mit Elektrophilen (zu Tab. 1 und Schema 2): In einem ausgeheizten Zweihalskolben wird **3a** — in Substanz oder gelöst in Tetrachlormethan — bei Raumtemp. mit dem Elektrophil versetzt und bei der angegebenen Temp. gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer (wenn erforderlich) wird das Produkt i. Vak. destilliert (Tab. 6).

Caesiumfluorid-katalysierte Umsetzungen von 5-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazolen 4a, 12 und 14 mit Benzaldehyd (A), Benzoylfluorid (B) bzw. Fluorameisensäure-isobutylester (C) (zu Tab. 2 und Schema 2): In einem ausgeheizten Rundkolben mit Quickfit-Verschluß wird im Stickstoff-Kasten CsF eingewogen, das

Tab. 6. Unkatalysierte Umsetzung von **3a** mit Elektrophilen^{a)}

3a g mmol	Elektrophil g mmol	Pro- dukt	Ausb. g	Sdp °C/Torr Schmp. °C
15.85 70.0	C ₆ H ₅ CHO 5.55 77	12a	17.9	64–71/ 0.001
4.98 22.0	4-ClC ₆ H ₄ CHO 3.4 24	12b	7.36	105/0.001
11.32 50.0	C ₆ H ₅ COC1 b)	14a	12.5	140/0.01 55.5–56.5
21.55 95.0	ClCO ₂ Et c)	14b	19.9	104/0.01 46–47
9.04 40.0	ClCONMe ₂ 4.73 44	14c	4.22	105/0.02 51–53

Produkt	Summenformel (Molmasse)	A n a l y s e		
		C	H	N
12a	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ OSi ₂ (298.6)	Ber. 56.31 Gef. 56.53	10.12 9.86	9.38 9.20
12b	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₂ OSi ₂ (367.0)	Ber. 55.63 Gef. 55.82	7.41 7.49	7.63 ^{d)} 7.87
14a	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OSi (258.4)	Ber. 65.08 Gef. 65.02	7.02 6.93	10.84 10.70
14b	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ Si (226.3)	Ber. 53.06 Gef. 53.16	8.02 8.12	12.38 12.43
14c	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ OSi (225.4)	Ber. 53.29 Gef. 53.10	8.50 8.56	18.65 18.80

Charakteristische spektroskopische Daten					
¹ H-NMR in CDCl ₃ , δ, IR (cm ⁻¹)					
	P r o d u k t				
	12a	12b	14a	14b	14c
¹ H-NMR: 4-H (s)	7.07	7.11	7.26	7.21	7.11
IR (ν _{C=O}):	—	—	1642 (KBr)	1704 (KBr)	1632 (CCl ₄)

a) Reaktionsbedingungen und Ausbeuten (%) siehe Tab. 1. — b,c) Sowie CCl₄: b) 60 ml, c) 75 ml. — d) Cl: Ber. 9.66, Gef. 9.66.

Elektrophil in Substanz, eine Lösung von **4a**, **12** bzw. **14** in Dimethylformamid zugegeben und bei der angegebenen Temp. bis zur vollständigen Umsetzung (GC- oder dünnschichtchromatographisch bestimmt) gerührt. — **Aufarbeitung:** a) **Umsetzungen mit A:** Bei der angegebenen Reaktionstemp. wird das Reaktionsgemisch mit 1 Äquivalent Wasser pro TMS-Gruppe versetzt, 5 min gerührt, auf Wasser gegossen, mit Ethylacetat oder Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Die ölig anfallenden Alkohole **13** bzw. **15** werden durch Anreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht und umkristallisiert; b) **Umsetzung von 14b mit B:** Das Reaktionsgemisch wird nicht mit Wasser, sondern mit 120 ml Ether versetzt, filtriert, das Filtrat eingengt, der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen und über eine 10 cm lange Kieselgelsäule filtriert; c) **Umsetzung von 14b mit C:** Das Rohprodukt wird bei 100–150°C/0.01 Torr über ein Kugelrohr destilliert und dann über Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether (1:3) chromatographiert (Tab. 7).

Umsetzungen der 5-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole 4a, 12a und 14a,b (Tab. 3, Schema 2) sowie der 4-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Methylimidazole **11a** und **20a** mit Benzoylchlorid (**D**) bzw. Chlorameisensäure-ethylester (**E**) (Tab. 4, Schema 3)

Umsetzungen von 4a und 11a mit D oder E in Gegenwart von Triethylamin in Acetonitril: In einem ausgeheizten Reaktionskolben wird unter Eiskühlung und Rühren zu der Lösung des TMS-substituierten 1-Methylimidazols in Acetonitril zuerst **D** oder **E**, dann absol. Triethylamin getropft, anschließend wird unter Feuchtheitsausschluß bei der angegebenen Temp. gerührt und wie folgt aufgearbeitet: a) **Umsetzungen mit D:** Das Reaktionsgemisch wird

Tab. 7. CsF-katalysierte Umsetzungen von **4a**, **12** und **14** mit Benzaldehyd (A), Benzoylfluorid (B) bzw. Fluorameisensäure-isobutylester (C)^{a)}

Edukt g (mmol)	in ml DMF	Elektro- phil g (mmol)	CsF g (mmol)	Pro- dukt Ausb. g	Schmp. °C [Lit.]
12a 5.97 (20.0)	20	A 2.33 (22.0)	0.3 (2.0)	13a 2.18 (EE/EtOH) ^{b)}	140–141
12b 3.67 (10.0)	10	A 1.17 (11.0)	0.23 (1.5)	13b ^{c)} 1.69 (MeOH)	205–206
14a 5.16 (20.0)	16	A 2.33 (2.1)	0.32 (2.1)	15a 3.10 (EE/Hexan)	124.5–125
14b 4.52 (20.0)	20	A 2.33 (2.0)	0.30 (2.0)	15b 3.0 (EE/Hexan)	108.5–109.5
14c 2.26 (10.0)	10	A 1.06 (10.0)	0.30 (1.19)	15c 1.19	95
14b 5.65 (25.0)	25	B 3.41 (27.0)	0.38 (2.5)	16a 1.55 (Hexan)	80
14b 1.70 (7.5)	7.5	C 0.90 (7.5)	0.30 (1.04)	16b 1.04	01
4a 6.16 (40.0)	40	A 4.25 (40.0)	0.61 (4.0)	17a 4.0	152 (EE) [152] ²⁵⁾

Produkt	Summenformel (Molmasse)	A n a l y s e	C	H	N
13a	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (260.3)	Ber. 69.20 Gef. 69.28	7.75 7.91	10.76 10.55	
13b	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ (328.8)	Ber. 65.74 Gef. 65.60	5.21 5.26	8.52 ^{d)} 8.26	
15a	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ (292.3)	Ber. 73.95 Gef. 73.77	5.52 5.57	9.58 9.30	
15b	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ (260.3)	Ber. 64.60 Gef. 64.48	6.20 6.19	10.76 10.86	
15c	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ (259.3)	Ber. 64.85 Gef. 64.60	6.61 6.70	16.20 15.99	
16a	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ (258.3)	Ber. 65.11 Gef. 65.29	5.46 5.35	10.85 10.85	
16b	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ (254.3)	Ber. 56.68 Gef. 56.76	7.13 7.04	11.02 11.31	
17a	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O (188.2)	Ber. 70.19 Gef. 70.65	6.42 6.47	14.88 14.81	

Charakteristische spektroskopische Daten
¹H-NMR in CDCl₃ δ, IR (cm⁻¹)

Pro- dukt	¹ H-NMR 4-H (s)	IR (ν _{C=O}) Keton	Pro- dukt	¹ H-NMR 4-H (s)	IR (ν _{C=O}) Keton
13a	6.44 ^{e)}	–	16a	7.5–7.75 (m, 4-H, 5-CHC ₆ H ₅)	1638 + 1716 (Ester)
13b	6.40 ^{e)}	–	16b	7.81	1714 (f1.kap.)
15a	6.77	1638 (KBr)	17a ^{e)}	6.57 + 7.58 (s, 2-H)	–
15b	6.74	1704 (KBr)			
15c	6.66	1629 (KBr)			

^{a)} Reaktionsbedingungen und Ausbeuten (%) siehe Tab. 2. –
^{b)} EE = Essigsäure-ethylester. – ^{c)} Nach Eingießen des Reaktions-
gemisches in Wasser wurde der nach Zugeben von 15 ml Ethyl-
acetat ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und Ether
gewaschen, getrocknet und mit Methanol umkristallisiert. – ^{d)} Cl:
Ber. 10.80, Gef. 10.85. – ^{e)} ¹H-NMR in CD₃OD.

auf absol. Ether gegossen, filtriert und der abfiltrierte Niederschlag
mit Ether gewaschen; **b)** Umsetzungen mit **E**: Das Reaktionsge-
misch wird auf Wasser gegossen und zweimal ausgeethert, die ver-
einigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und mit Magne-
siumsulfat getrocknet. Die nach **a)** und **b)** erhaltenen etherischen
Lösungen werden jeweils im Rotationsverdampfer eingeeengt, der
Rückstand wird i. Hochvak. destilliert oder umkristallisiert.

Umsetzungen von **11**, **12a**, **14a**, **b** und **20a** mit **D**: Das TMS-sub-
stituierte 1-Methylimidazol und **D** werden in einem Rundkolben
mit aufgesetzter kleiner Spiegelkolonne unter Rühren bis zum voll-
ständigen Umsatz (anhand des abdestillierenden TMS bestimmt)
erhitzt, dann wird überschüssiges **D** bei 0.01 Torr (Badtemp. bis
100°C) abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat, Aceton oder

Methanol aufgenommen und über Kieselgel chromatographiert
und/oder umkristallisiert (Tab. 8).

Tab. 8. Umsetzungen der 5-(Trimethylsilyl)-substituierten 1-Me-
thylimidazole **4**, **12a** und **14a**, **b** sowie der 4-(Trimethylsilyl)-sub-
stituierten 1-Methylimidazole **11a** und **20a** mit Benzoylchlorid (**D**)
bzw. Chlorameisensäure-ethylester (**E**)^{a)}

Edukt g (mmol)	Elektro- phil g (mmol)	MeCN ml	Et ₃ N g (mmol)	Produkt Ausb. (g)	Sdp °C/Torr Schmp. °C
4a 1.54 (10.0)	D 1.55 (11.0)	10	1.01 (10.0)	14a (2.17)	56.5–57.5 (Pentan)
4a 8.79 (57.0)	E 12.31 (114.0)	60	11.51 (114.0)	14b ^{b)} (7.27)	78–80/0.008
12a 1.50 (5.0)	D 1.55 (11.0)	–	–	19 (1.37)	hochviskoses Öl ^{c)}
14a 1.94 (7.5)	D 1.16 (8.3)	–	–	18 (1.12)	98–99 (MeOH) ^{d)}
14b 4.53 (20.0)	E 3.09 (22.0)	–	–	18a (3.05)	80–81 ^{e)} , f)
11a 4.62 (30.0)	D 4.65 (33.0)	30	3.03 (30.0)	20a (5.4)	123–125/0.02 68–70 (Pentan)
11a 3.86 (25.0)	E 5.4 (50.0)	25	5.05 (50.0)	20b (1.08)	70–72/0.002 53–54
11a 1.54 (10.0)	D 1.55 (11.0)	–	–	20a (0.84) ^{g)}	hochviskoses Öl ^{c)}
20a 1.94 (7.5)	D 1.16 (8.3)	–	–	21 (1.38)	147–148 (MeOH/EE)

Pro- dukt ^{h)}	Summenformel (Molmasse)	A n a l y s e	C	H	N
19	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ (362.4)	Ber. 72.91 Gef. 72.84	6.12 6.06	7.73 7.69	
18	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ (290.3)	Ber. 74.47 Gef. 74.42	4.86 4.87	9.65 9.64	
20a	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OSi (258.4)	Ber. 65.08 Gef. 64.84	7.02 6.98	10.84 10.76	
20b	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ Si (226.3)	Ber. 53.06 Gef. 52.79	8.02 7.75	12.38 12.60	
21	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ (290.3)	Ber. 74.47 Gef. 74.26	4.86 5.01	9.65 9.63	

Charakteristische spektroskopische Daten
¹H-NMR in CDCl₃ δ, IR (cm⁻¹)

Pro- dukt	¹ H-NMR	IR (ν _{C=O}) Keton	Pro- dukt	¹ H-NMR 5-H (s)	IR (ν _{C=O}) Keton
19	7.3–7.7 (m, 4-H, 2-CHOCOC ₆ H ₅ , 5-COPh)	1639 + 1716 (Ester)	20a	7.18	1644 (KBr)
18	7.46–7.77 (m, 4-H, 2,5-COPh)	1641 + 1660 (KBr)	20b	7.13	1707 (f1.kap.)
			21	6.67	1637 (KBr)

^{a)} Reaktionsbedingungen und Ausbeuten (%) siehe Tab. 3 und 4.
– ^{b)} Außerdem 0.65 g **4a**, Sdp. 45–50°C/0.008 Torr, Schmp. 52°C.
– ^{c)} Nach Chromatographie an SiO₂ mit Ethylacetat/Petrolether
(EE/PE) (1:2). – ^{d)} Nach Chromatographie an SiO₂ mit EE/PE
(1:6). – ^{e)} Bildet eine metastabile Kristallmodifikation mit Schmp.
73°C (Hexan). – ^{f)} ¹H-NMR-spektroskopisch identisch mit dem
aus **14b** und Benzoylfluorid/CsF erhaltenen Produkt. – ^{g)} Isoliert
nach Chromatographie an SiO₂ mit EE/PE (1:4). – ^{h)} **14a**, **b** s.
Tab. 6, **16a** s. Tab. 7.

Umsetzungen von 4,5-Bis(trimethylsilyl)- (**9**) und -2-(4-chlorben-
zoyl)-1-methylimidazol (**23b**) mit Benzaldehyd und Aroylhalogeniden
(zu Tab. 5 und Schema 3)

1. Umsetzungen von **9**: **a)** Mit Benzaldehyd: Zu der Suspension
von 0.38 g (2.5 mmol) CsF in 2.5 ml Dimethylformamid gibt man
0.587 g (5.53 mmol) Benzaldehyd und tropft bei 60°C innerhalb
von 11 min die Lösung von 1.132 g (5.0 mmol) **9** in 2.5 ml Dime-
thylformamid zu. Nach 25 min. Rühren bei 60°C wird das Reak-
tionsgemisch auf 0°C abgekühlt, mit 15 ml Ether versetzt und ab-
gesaugt. Aus dem Filtrat werden die leichtflüchtigen Anteile zu-

nächst bei 15 Torr, dann bei 0.001 Torr und maximal 40°C abdestilliert, Ausb. 1.51 g (91%) *1-Methyl-5-[phenyl(trimethylsilyl)methyl]-4-(trimethylsilyl)imidazol* (**22a**) als gelbliches Öl (Reinheit nach GC: 96proz.). — ¹H-NMR (CDCl₃, TMS ext.): δ = 7.45 (s, 1H, 2-H). Nach 18stdg. Rühren von **22a** mit 0.46 g (10.0 mmol) Ameisensäure und 10 ml Ethanol bei Raumtemp. werden die leichtflüchtigen Anteile wie voranstehend abgetrennt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, die Lösung mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Ethylacetat, Ether und Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte mit Natriumsulfat/Kaliumcarbonat und Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer Ausb. 1.04 g *5-(Hydroxyphenylmethyl)-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol* (**22b**), Schmp. 168–169°C [¹H-NMR (CDCl₃, TMS ext.): δ = 7.18 (s, 1H, 2-H)], aus Ether umkristallisiert Ausb. 0.828 g (64%), Schmp. 169–171°C.

C₁₄H₂₀N₂OSi (260.4) Ber. C 64.57 H 7.74 N 10.76

Gef. C 64.70 H 7.59 N 10.77

b) Mit *4-Chlorbenzoylchlorid*: Zu 572.0 mg (2.53 mmol) **9** in 5 ml Acetonitril werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 6 min 440.8 mg (2.52 mmol) *4-Chlorbenzoylchlorid* und dann innerhalb 4 min 252.2 mg (2.49 mmol) Triethylamin getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. innerhalb 10 min wird das rotorange Gemisch 18 h bei Raumtemp. gerührt, mit 1 ml absol. Methanol versetzt, weitere 3.5 h bei Raumtemp. gerührt und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether versetzt, vom Unlöslichen wird abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer bei 30°C zur Trockne eingeeengt, der Rückstand (881 mg hellbraune Kristalle) aus Pentan umkristallisiert (Ausb. 378 mg) und die Mutterlauge über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (15:1) chromatographiert (Ausb. 262 mg), Gesamtausb. 640 mg (69%) *2-(4-Chlorbenzoyl)-1-methyl-4,5-bis(trimethylsilyl)imidazol* (**23b**), Schmp. 121°C (Pentan).

C₁₇H₂₅ClN₂OSi₂ (365.0)

Ber. C 55.94 H 6.90 Cl 9.71 N 7.67

Gef. C 56.10 H 7.08 Cl 9.68 N 7.74

c) Mit *Benzoylchlorid*: Zu 4.53 g (0.020 mol) **9** und 4.05 g (0.040 mol) Triethylamin in 35 ml Acetonitril werden bei 50°C innerhalb 1.5 h unter Rühren 3.09 g (0.022 mol) *Benzoylchlorid* getropft. Dann wird 17 h gerührt, bei 50°C das Gemisch mit 20 ml Methanol versetzt, weitere 3 h bei 50°C gerührt und im Rotationsverdampfer zunächst bei Normaldruck, dann bei 0.001 Torr und maximal 70°C eingeeengt. Der rotbraune Rückstand wird mit Ether aufgeschlämmt. Vom Unlöslichen wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und das zurückbleibende zähviskose schwarze Öl mittels Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (10:1) in 3 Fraktionen getrennt. 1. Fraktion: Ausb. 3.6 g (54%) *2-Benzoyl-1-methyl-4,5-bis(trimethylsilyl)imidazol* (**23a**), zähviskoses gelbliches Öl.

C₁₇H₂₆N₂OSi₂ (330.6) Ber. C 61.77 H 7.93 N 8.47

Gef. C 61.62 H 7.87 N 8.41

1. Fraktion: Ausb. 349 mg (7%) *2-Benzoyl-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol* (**20a**), farblose Kristalle, Schmp. 68–69°C, ¹H-NMR-spektroskopisch identisch mit dem aus **11a** dargestellten **20a**. — 3. Fraktion: Ausb. 737 mg (14%) *2-Benzoyl-1-methyl-5-(trimethylsilyl)imidazol* (**14a**), zähviskoses, gelbliches Öl, ¹H-NMR-spektroskopisch identisch mit dem aus **3a** dargestellten **14a**.

d) Mit *4-Toluoylchlorid*: Zu 575.2 mg (2.54 mmol) **9** in 5 ml Acetonitril werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 9 min 393.0 mg (2.54 mmol) *4-Toluoylchlorid*, dann innerhalb 6 min 257.0 mg (2.54 mmol) Triethylamin getropft. Es wird 40 h bei Raumtemp. gerührt, dann 1 ml Methanol zugegeben, weitere 40 h gerührt, im Rotationsverdampfer bei maximal 40°C eingeeengt, der braune Rückstand mit Ether suspendiert und abgesaugt. Das Filtrat

wird eingeeengt, das zurückbleibende zähviskose dunkelbraune Öl (684 mg) mit 4 ml Pentan versetzt, und vom Unlöslichen wird abfiltriert. Nach 5-wöchigem Stehenlassen werden die gebildeten Kristalle mittels Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) in 3 Fraktionen getrennt. 1. Fraktion: Nach weiterer chromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (20:1) Ausb. 277 mg (32%) *1-Methyl-2-(4-toluoyl)-4,5-bis(trimethylsilyl)imidazol* (**23c**), Schmp. 120.5°C.

C₁₈H₂₈N₂OSi₂ (344.6) Ber. C 62.74 H 8.18 N 8.13

Gef. C 62.82 H 8.24 N 8.11

2. Fraktion: Ausb. 36 mg (5%) *1-Methyl-2-(4-toluoyl)-4-(trimethylsilyl)imidazol* (**20c**), zähviskoses farbloses Öl. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.18 (s, 1H, 5-H).

C₁₅H₂₀N₂OSi (272.4) Ber. C 66.13 H 7.40 N 10.28

Gef. C 65.97 H 7.42 N 10.11

3. Fraktion: 139 mg (20%) *1-Methyl-2-(4-toluoyl)-5-(trimethylsilyl)imidazol* (**14d**), zähviskoses farbloses Öl. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.25 (s, 1H, 4-H).

C₁₅H₂₀N₂OSi (272.4) Ber. C 66.13 H 7.40 N 10.28

Gef. C 65.94 H 7.42 N 10.12

2. Umsetzungen von **23b**: a) Mit *Benzaldehyd*: Zu der Suspension von 25.8 mg (0.17 mmol) CsF in 1.7 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 377.0 mg (3.55 mmol) *Benzaldehyd* gegeben, dann wird innerhalb 10 min die Lösung von 1.217 g (3.33 mmol) **23b** in 6 ml Dimethylformamid zugegetropft, 50 min gerührt, mit Ether versetzt, vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat bei maximal 70°C zunächst bei 15 Torr, dann bei 0.001 Torr eingeeengt. Der Rückstand (1.46 g zähviskoses gelbes Öl) wird mit 25 ml Ethanol und 306.7 mg (6.66 mmol) Ameisensäure 22 h bei Raumtemp. gerührt und das Gemisch im Rotationsverdampfer bei maximal 50°C eingeeengt. Das zurückbleibende ölige Kristallgemisch wird in Ethylacetat aufgenommen, die Lösung mit 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und viermal mit insgesamt 80 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (1.176 g gelbliche Kristalle, Schmp. 115–130°C) wird mit 20 ml Pentan suspendiert, abgesaugt und mit 5 ml Pentan gewaschen, Ausb. 593 mg (45%) *2-(4-Chlorbenzoyl)-5-(hydroxyphenylmethyl)-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol* (**24a**), Schmp. 146°C.

C₂₁H₂₃ClN₂O₂Si (399.0)

Ber. C 63.22 H 5.81 Cl 8.89 N 7.02

Gef. C 63.04 H 5.86 Cl 9.09 N 6.91

b) Mit *Benzoylfluorid*: Zu der Suspension von 0.304 g (2.0 mmol) CsF in 6 ml Dimethylformamid werden 2.482 g (20.0 mmol) *Benzoylfluorid* gegeben, dann wird innerhalb 1 h bei 40°C die Lösung von 3.650 g (10.0 mmol) **23b** in 30 ml Dimethylformamid zugegetropft, 1 h bei 40°C gerührt, mit Ether versetzt, vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat zunächst bei 40°C im Rotationsverdampfer, dann bei 0.001 Torr und maximal 55°C eingeeengt. Der dunkelrote Rückstand wird über Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether (1:10) chromatographiert, das resultierende gelbrote ölige Kristallgemisch mit Ether digeriert (Ausb. 904 mg farbloses Produkt, Schmp. 127.5–129°C), die Mutterlauge eingeeengt und der Rückstand mit Pentan digeriert (Ausb. 724 mg, Schmp. 129–130°C), Gesamtausb. 1.628 g (41%) *5-Benzoyl-2-(4-chlorbenzoyl)-1-methyl-4-(trimethylsilyl)imidazol* (**24b**).

C₂₁H₂₁ClN₂O₂Si (396.9) Ber. C 63.54 H 5.33 N 7.06

Gef. C 63.30 H 5.38 N 6.98

Umsetzungen ausgehend von *1-(Dimethylsulfonyl)imidazol* (**1b**) (zu Schema 5)

a) *1-(Dimethylsulfamoyl)-4-(trimethylsilyl)imidazol (11b)*: Zu der Lösung von 10.51 g (60.0 mmol) **1b**^{8,24} in 230 ml Dimethoxyethan werden nach Lit.⁸⁾ bei –18 bis –13°C innerhalb 25 min 84.6 ml (132.0 mmol) einer 1.6 N Butyllithium-Lösung in Hexan getropft, dann wird rasch auf –5°C erwärmt, 25 min bei dieser Temp. gerührt und anschließend bei –2°C innerhalb 25 min die Lösung von 17.93 g (165.0 mmol) TMSC in 20 ml Dimethoxyethan zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. innerhalb 1 h wird 21 h gerührt, dann das Produktgemisch aus **11b** und *1-(Dimethylsulfamoyl)-2,4-bis(trimethylsilyl)imidazol (25)* (mittels GC bestimmt) mit Ether verdünnt und dreimal mit insgesamt 500 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit insgesamt 500 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherextrakte mit Natriumsulfat getrocknet und bei maximal 60°C im Rotationsverdampfer eingengt. Der braunschwarze Rückstand (9.64 g) wird über Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether (1:1) chromatographiert, Ausb. 2.79 g (19%) **11b**, Schmp. 96.5°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.32 (s, 1H, 5-H), 8.05 (s, 1H, 2-H).

C₈H₁₇N₃O₂SSi (247.4)

Ber. C 38.84 H 6.93 N 16.99 S 12.96

Gef. C 38.96 H 6.81 N 16.74 S 12.95

b) *1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(trimethylsilyl)imidazol (4b)*: Zu 10.51 g (60.0 mmol) **1b**, 21.51 g (198.0 mmol) TMSC und 130 ml Tetrahydrofuran werden bei –70°C innerhalb 3 h 235 ml (163.0 mmol) einer 0.695 N Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran getropft, dann wird 30 min bei –73°C gerührt, innerhalb 2 h auf Raumtemp. erwärmt und noch 135 min gerührt. Das Gemisch aus *1-(Dimethylsulfamoyl)-2,5-bis(trimethylsilyl)imidazol (3b)* und **4b** (mittels GC bestimmt) wird mit 100 ml absol. Methanol versetzt, nach 1 h im Rotationsverdampfer bei maximal 50°C eingengt und der Rückstand mit jeweils 500 ml Ether und Ethylacetat versetzt. Nach Erhitzen zum Sieden wird von Lithiumchlorid abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand (21.4 g) mit 1 l Ethylacetat/Hexan (3:1) erwärmt, vom Unlöslichen wird abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand (17.77 g) wird mit Ether versetzt, vom Unlöslichen wird abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand (16.27 g) über Kieselgel mit Ethylacetat/Petrolether (1:2) chromatographiert, Ausb. 12.78 g (85%) **4b**, Schmp. ca. 100°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.20 (s, 1H, 4-H), 8.06 (s, 1H, 2-H).

C₈H₁₇N₃O₂SSi (247.4)

Ber. C 38.84 H 6.93 N 16.99 S 12.96

Gef. C 38.70 H 6.79 N 17.05 S 13.25

CsF-katalysierte Umsetzung von 4b mit Benzaldehyd (zu Schema 5)

a) Zu der Suspension von 45.6 mg (0.3 mmol) CsF und 1.17 g (11.0 mmol) Benzaldehyd in 5 ml Dimethylformamid wird bei 60°C innerhalb 10 min die Lösung von 2.47 g (10.0 mmol) **4b** in 5 ml Dimethylformamid getropft. Nach 35 min. Rühren wird das Gemisch auf Raumtemp. abgekühlt, mit Ether versetzt und abgesaugt. Das Filtrat wird zunächst im Rotationsverdampfer, dann bei 0.005 Torr und 60°C eingengt. Die öligen dunkelgelben Kristalle werden mehrmals mit Ether digeriert, es wird eingengt, mit 100 ml Hexan/Ethylacetat/Ether (90:5:5) versetzt, erwärmt und vom Unlöslichen abfiltriert. Das Filtrat wird auf 40 ml eingengt und mit 20 ml Heptan versetzt, die gebildeten Kristalle werden abgesaugt (2.325 g, Schmp. 74.5–76.5°C). Die Mutterlauge wird im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand (783 mg) aus Pentan umkristallisiert, Ausb. 383 mg, Schmp. 72–75.5°C. Gesamtausb. 2.71 g (77%) *1-(Dimethylsulfamoyl)-5-[phenyl(trimethylsiloxy)methyl]-*

imidazol (17b). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.09 (s, 1H, 4-H), 7.88 (s, 1H, 2-H).

C₁₅H₂₃N₃O₃SSi (353.5)

Ber. C 50.96 H 6.56 N 11.89 S 9.07

Gef. C 51.03 H 6.50 N 11.87 S 9.07

b) Zu der Suspension von 45.6 mg (0.3 mmol) CsF und 1.17 g (11.0 mmol) Benzaldehyd in 5 ml Dimethylformamid wird bei 60°C innerhalb 10 min die Lösung von 2.47 g (10.0 mmol) **4b** in 5 ml Dimethylformamid getropft. Nach 1stdg. Rühren bei 60°C werden 0.36 ml (20.0 mmol) Wasser zugegeben, dann wird 40 h bei 60°C gerührt, auf Raumtemp. abgekühlt, das Gemisch in 30 ml wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und mit insgesamt 200 ml Ethylacetat/Ether (2:1) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit jeweils 30 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Der farblose Rückstand wird mit Ethylacetat/Ether umkristallisiert, Ausb. 2.16 g (77%) *1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(hydroxyphenylmethyl)imidazol (17c)*, Schmp. 135.5°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.73 (s, 1H, 4-H), 8.15 (s, 1H, 2-H).

C₁₂H₁₅N₃O₃S (281.3)

Ber. C 51.23 H 5.37 N 14.94 S 11.40

Gef. C 51.07 H 5.32 N 14.65 S 11.56

5-Benzoylimidazol (26): Zu der Lösung von 703 mg (2.5 mmol) **17c** in 10 ml Eisessig wird bei Raumtemp. die Lösung von 9.82 mg (3.3 mmol) Na₂Cr₂O₇ · 2 H₂O gegeben und 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Gemisch mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 11–12 eingestellt, viermal mit jeweils 150 ml Ether, viermal mit jeweils 50 ml Dichlormethan, zweimal mit jeweils 40 ml Ether und einmal mit 20 ml Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 20 ml Wasser gewaschen und im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat/Ether digeriert, die gebildeten Kristalle werden mit Methanol aufgeschlämmt, abfiltriert und mit 50 ml Petrolether/Ethylacetat/Aceton (2:2:1) versetzt. Der grüne Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt und der farblose kristalline Rückstand (200 mg, Schmp. 135–138°C) bei 110–115°C/0.001 Torr sublimiert, Ausb. 185 mg (43%), Schmp. 140–144°C [Lit.⁵⁾ 142°C (Aceton/Hexan)]. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.75 (s, 1H, 4(5)-H), 7.77–8.03 (m, 1H, 2-H + 2H, H_oPh).

Umsetzungen ausgehend von 1-(Dimethylsulfamoyl)pyrazol (27b) (zu Schema 6)

1-(Dimethylsulfamoyl)pyrazol (27b): Zu der Lösung von 34.04 g (0.50 mol) Pyrazol (**27a**) in 570 ml Benzol werden bei Raumtemp. 46.55 g (0.46 mol) Triethylamin gegeben, dann innerhalb 20 min 61.74 g (0.43 mol) Dimethylsulfamoylchlorid²⁵⁾ zugetropft. Nach Rühren (1 h bei 35°C, 21 h bei 60°C und 22 h unter Rückfluß) und Abkühlen wird Triethylammoniumchlorid (65 g, 95%) abfiltriert, aus dem Filtrat zunächst im Rotationsverdampfer bei 60°C Benzol entfernt, dann das Produkt bei 0.001 Torr überdestilliert und anschließend bei 16 Torr destilliert, Ausb. 43.8 g (59%), Sdp. 118.5°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.38 (t, 1H, ³J = 1 Hz, 4-H), 7.69 (d, 1H, 3-H), 7.95 (d, 1H, J = 2 Hz, 5-H).

C₅H₉N₃O₂S (175.2)

Ber. C 34.28 H 5.18 N 23.98 S 18.30

Gef. C 34.55 H 5.33 N 24.12 S 18.33

Abspaltung der Schutzgruppe in 27b: 1.75 g (10.0 mmol) **27b** werden in 250 ml (50.0 mmol) 2 N HCl 21 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird das Gemisch mit 100 ml 1 N Natriumcarbonat-Lösung auf pH 10 eingestellt und fünfmal mit insgesamt 200 ml Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet, der Ether wird im Rotationsverdampfer

bei 30°C entfernt, Ausb. 430 mg (ca. 62%) Pyrazol (**27a**) (Reinheit nach GC = 98%).

1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(trimethylsilyl)pyrazol (28): Zu 5.26 g (30.0 mmol) **27b** in 100 ml Ether und 20 ml Tetrahydrofuran werden bei -73°C innerhalb 1 h unter Rühren 21.2 ml (33.0 mmol) 1.6 N Butyllithium-Lösung in Hexan getropft, und es wird noch 1.5 h bei -73°C gerührt. Dann wird zu dem Gemisch bei -73°C innerhalb 75 min die Lösung von 3.59 g (33.0 mmol) TMSC in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird abfiltriert, das Filtrat bei 30°C im Rotationsverdampfer eingeeengt und das zurückbleibende gelbe Öl (8.12 g) bei 0.001 Torr über eine 18-cm-Spiegelkolonne destilliert, Ausb. 5.79 g (78%), Sdp. 66°C/0.001 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.51 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 4-H), 7.71 (d, 1H, 3-H).

C₈H₁₇N₃O₂SSi (247.4)

Ber. C 38.84 H 6.93 N 16.99 S 12.96

Gef. C 38.86 H 6.97 N 16.82 S 12.89

1-(Dimethylsulfamoyl)-5-[phenyl(trimethylsiloxy)methyl]pyrazol (29a): Zu der Suspension von 0.152 g (1.0 mmol) CsF in 5 ml Dimethylformamid werden 1.142 g (10.76 mmol) Benzaldehyd gegeben, dann wird bei 100°C innerhalb 7 min die Lösung von 2.493 g (10.08 mmol) **28** in 5 ml Dimethylformamid zugetropft und 23 min gerührt. Nach Abkühlen wird das Gemisch mit 10 ml Ether versetzt, es wird abfiltriert, das Filtrat bei 16 Torr und maximal 60°C eingeeengt und der rosafarbene Rückstand mehrmals mit Ether und Pentan aufgeschlämmt. Vom ausgefallenen Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat über eine 10-cm-Spiegelkolonne bei 0.001 Torr destilliert, Ausb. 2.38 g (67%), Sdp. 119–121°C/0.001 Torr. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.28 (s, 2H, CHO, 4-H), 7.59 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 3-H).

C₁₅H₂₃N₃O₃SSi (353.5)

Ber. C 50.96 H 6.56 N 11.89 S 9.07

Gef. C 50.87 H 6.60 N 12.27 S 9.36

1-(Dimethylsulfamoyl)-5-(hydroxyphenylmethyl)pyrazol (29b)

a) Die Lösung von 0.950 g (2.69 mmol) **29a** in 4.8 ml Ethanol wird mit 286.0 mg (6.2 mmol) Ameisensäure versetzt, 6 h bei Raumtemp. gerührt und dann bei 16 Torr und maximal 60°C im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das zurückbleibende farblose Öl (805 mg) wird in Ether aufgenommen und die Lösung mit 20 ml 0.5 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit insgesamt 80 ml Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand (800 mg) wird über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (1:1) chromatographiert, Ausb. 573 mg (76%), Schmp. 56–60°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.04 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 4-H), 7.56 (d, 1H, 3-H).

C₁₂H₁₅N₃O₃S (281.3)

Ber. C 51.23 H 5.37 N 14.94 Si 11.40

Gef. C 51.42 H 5.34 N 14.76 Si 11.45

b) Bei 80°C werden zu der Suspension von 0.381 g (2.51 mmol) CsF in 25 ml Dimethylformamid 5.59 g (52.7 mmol) Benzaldehyd gegeben, dann wird innerhalb 40 min die Lösung von 12.42 g (50.2 mmol) **28** in 25 ml Dimethylformamid zugetropft. Nach 45 min Rühren bei 80°C wird 1 ml Wasser, nach weiteren 20 min nochmals 1 ml Wasser zugegeben und noch 15 min gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Gemisch in 200 ml wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingerührt und mehrmals mit insgesamt 1.2 l Ethylacetat/Ether (2:1) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit jeweils 100 ml Wasser gewaschen und im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit Ether digeriert und

die Lösung wieder eingeeengt, bis Kristallisation erfolgt. Das hellgelbe Rohprodukt (14.4 g) wird über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (5:1) chromatographiert und anschließend aus hochsiedendem Petrolether mit einem geringen Anteil an Ethylacetat oder Ether umkristallisiert, Ausb. 11.49 g (81%), Schmp. 63–64°C, ¹H-NMR-spektroskopisch identisch mit der nach a) dargestellten Verbindung.

5-(Hydroxyphenylmethyl)pyrazol (30a): 705.0 mg (2.51 mmol) **29b** werden in 10 ml Eisessig gelöst und 5 h bei Raumtemp., dann 16 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das Gemisch mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 9–10 eingestellt, sechsmal mit jeweils 30 ml Ethylacetat und zweimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10 ml Wasser gewaschen und im Rotationsverdampfer eingeeengt, Ausb. 336 mg (77%), Schmp. 95–125°C, nach Sublimation bei 0.001 Torr bis 100°C 243 mg (56%), Schmp. 102–112°C [Lit.²⁶ 114°C (CHCl₃)], ¹H-NMR-spektroskopisch identisch mit Lit.²⁶.

5-Benzoylpyrazol (30b): Die Lösung von 705.5 mg (2.51 mmol) **29b** in 7 ml Eisessig wird bei Raumtemp. mit einer Lösung von 745.0 mg (2.50 mmol) Na₂Cr₂O₇ · 2 H₂O in 1.5 ml Wasser versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird das grüne Gemisch in Eis/Wasser eingerührt, vorsichtig mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8–9 eingestellt, dreimal mit jeweils 50 ml Ether und zweimal mit jeweils 25 ml Ether und Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Waschen der vereinigten organischen Extrakte mit 20 ml Wasser wird im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Rückstand zweimal mit Ether digeriert, abfiltriert und der farblose Feststoff (463 mg, Schmp. 84–96°C) aus hochsiedendem Petrolether/Ether (2:1) umkristallisiert, Ausb. 298 mg (69%), Schmp. 95–98°C (Lit.²⁷ 95–96°C).

CAS-Registry-Nummern

1a: 616-47-7 / 1b: 78162-58-0 / 3a: 50694-52-5 / 3b: 133228-18-9 / 4a: 50694-57-0 / 4b: 107398-50-5 / 5: 872-49-1 / 6: 1003-91-4 / 7: 1003-50-5 / 8: 133227-91-5 / 9: 133227-92-6 / 10: 4897-21-6 / 11a: 133227-93-7 / 11b: 133228-16-7 / 12a: 133227-94-8 / 12b: 106368-43-8 / 13a: 133227-98-2 / 13b: 106368-44-9 / 14a: 133227-95-9 / 14b: 133227-96-0 / 14c: 133227-97-1 / 14d: 133228-13-4 / 15a: 133227-99-3 / 15b: 133228-00-9 / 15c: 133228-01-0 / 16a: 133228-02-1 / 16b: 133228-03-2 / 17a: 24132-86-3 / 17b: 133228-19-0 / 17c: 133228-20-3 / 18: 133228-04-3 / 19: 133270-00-5 / 20a: 133228-05-4 / 20b: 133228-07-6 / 20c: 133228-12-3 / 21: 133228-06-5 / 22a: 133228-08-7 / 22b: 133228-25-8 / 23a: 133228-10-1 / 23b: 133228-09-8 / 23c: 133228-11-2 / 24a: 133228-14-5 / 24b: 133228-15-6 / 25: 133228-17-8 / 26: 61985-32-8 / 27a: 288-13-1 / 27b: 133228-21-4 / 28: 133228-22-5 / 29a: 133228-23-6 / 29b: 133228-24-7 / 30a: 19854-91-2 / 30b: 19854-92-3

¹ Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Ekkehard Fluck zum 60. Geburtstag gewidmet. — Zur elektrophilen Aromatensubstitution, 37. Mitteilung. — 36. Mitteilung: F. Effenberger, J. König, *Tetrahedron* **44** (1988) 3281.

² ^{2a} M. Roos, *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1986. — ^{2b} R. Ahmad, A. v. Humboldt-Stipendiatin, Universität Stuttgart 1982. — ^{2c} R. Ahmad, *J. Chem. Soc. Pak.* **8** (1986) 175 [*Chem. Abstr.* **107** (1987) 77695r]; dort wurden einige unvollständig bearbeitete Ergebnisse veröffentlicht.

³ ^{3a} M. R. Grimmett in *Adv. Heterocycl. Chem.* **27** (1980) 241. —

^{3b} M. R. Grimmett in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (K. T. Potts, Ed.) Bd. 5, S. 457 ff, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt 1984. — ^{3c} H. Schubert, *J. Prakt. Chem.* **8** (1959) 333. — ^{3d} K. Gwald, G. Reinhold, *Monatsh. Chem.* **107** (1976) 1413. — ^{3e} N. K. Kochetkov, I. Ambrush, T. I. Ambrush, *Zh. Obshch. Khim.* **29** (1959) 2964; *J. Gen. Chem. USSR* **29** (1959) 2927. — ^{3f} L. A. Reiter, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3494.

- ^{4a)} BASF A.-G. (H. Lerner, W. Hoelderich, T. Dockner, H. Koehler, Erf.), Eur. Pat. Appl. EP 300,32 (25. Jan. 1989), DE Appl. 3,724,035 (21. Juli 1987) [*Chem. Abstr.* **111** (1989) 23516x]. — ^{4b)} E. Regel, K.-H. Büchel, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 145. — ^{4c)} I. I. Grandberg, L. G. Vasina, A. S. Volkova, A. N. Kost, *Zh. Obshch. Khim.* **31** (1961) 1887; *J. Gen. Chem. USSR* **31** (1961) 1765. — ^{4d)} K. v. Auwers, H. Mauss, *J. Prakt. Chem.* **117** (1927) 311. — ^{4e)} L. Balbiano, G. Marchei, *Gazz. Chim. Ital.* **241** (1894) 8. — ^{4f)} Sankyo Co., Ltd. Jpn. Tokkyo Koho JP 6004,821 [8504,821] (6. Feb. 1985) [*Chem. Abstr.* **103** (1985) 22 585s].
- ⁵⁾ S. Iwasaki, *Helv. Chim. Acta* **59** (1976) 2738.
- ⁶⁾ Kurkela (Farmos-Yhtymä Oy) (A.-J. Karjalainen, K. O. A. Kurkela, Erf.), Eur. Pat. Appl. 24,829 (11. März 1981) [*Chem. Abstr.* **95** (1981) 115545k].
- ^{7a)} B. A. Tertov, Yu. V. Koshchlenko, V. V. Bessonov, I. V. Koshchlenko (Rostov State University), U. S. S. R. SU 941,364 (7. Juli 1982), Appl. 2,930,627 (29. Mai 1980) [*Chem. Abstr.* **98** (1983) 53890v]. — ^{7b)} B. A. Tertov, Yu. V. Koshchlenko, V. V. Bessonov, *Khim. Geterotsikl. Soedin* **9** (1982) 1279 [*Chem. Abstr.* **98** (1983) 4587t]. — ^{7c)} R. Breslow, J. T. Hunt, R. Smiley, T. Tarnowski, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 5337.
- ⁸⁾ D. J. Chadwick, R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 481.
- ^{9a)} B. Iddon, *Heterocycles* **23** (1985) 417. — ^{9b)} B. Iddon, *Stud. Org. Chem. (Amsterdam)* **1988**, 35 [*Chem. Abstr.* **110** (1989) 114703b], „a review with 61 references on the preparation and reactions of organolithium derivatives of azoles of synthetic importance“. — ^{9c)} B. Iddon, B. L. Lim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 279.
- ¹⁰⁾ A. R. Katritzky, J. N. Lam, S. Sangupta, G. W. Rewcastle, *Prog. Heterocycl. Chem.* **1** (1989) 1.
- ¹¹⁾ B. J. Wakefield (Ed.), *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig 1974.
- ¹²⁾ ^{12a)} F. H. Pinkerton, S. F. Thames, *J. Heterocycl. Chem.* **6** (1969) 433. — ^{12b)} P. Jutzi, H. J. Hoffmann, *Chem. Ber.* **106** (1973) 594.
- ¹³⁾ ^{13a)} F. Effenberger, W. Spiegler, *Chem. Ber.* **118** (1985) 3872. — ^{13b)} F. Effenberger, W. Spiegler, *Chem. Ber.* **118** (1985) 3900.
- ¹⁴⁾ F. Effenberger, A. Krebs, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4687.
- ¹⁵⁾ ^{15a)} P. Jutzi, W. Sakriß, *Chem. Ber.* **106** (1973) 2815. — ^{15b)} F. H. Pinkerton, S. F. Thames, *J. Heterocycl. Chem.* **9** (1972) 67. — ^{15c)} T. Ogawa, M. Yasui und M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.* **36** (1972) 1441.
- ¹⁶⁾ ^{16a)} N. Gjos, S. Gronowitz, *Acta Chem. Scand.* **25** (1971) 2596. — ^{16b)} M. D. Rausch, A. J. Sarnelli, *Adv. Chem. Ser.* **130** (1974) 240. — ^{16c)} J. Klein, S. Glily, D. Kast, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 1280.
- ¹⁷⁾ ^{17a)} I. E. Balaban, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc. [London]* **125** (1924) 1564. — ^{17b)} K. E. Stensiö, K. Wahlberg, R. Wahren, *Acta Chem. Scand.* **27** (1973) 2179.
- ¹⁸⁾ B. E. Boulton, B. A. W. Collier, *Aust. J. Chem.* **27** (1974) 2331.
- ¹⁹⁾ ^{19a)} F. Effenberger, D. Häbich, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 842. — ^{19b)} D. Häbich, F. Effenberger, *Synthesis* **1979**, 841.
- ²⁰⁾ D. S. Noyce, G. T. Stowe, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 3762.
- ²¹⁾ ^{21a)} H. C. Kohn, *Dissertation*, Pennsylvania State University 1971 [*Diss. Abstr. Int.* BA **33** (1972) 89]. — ^{21b)} Y. Takeuchi, K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 3570.
- ²²⁾ J. A. Zoltewitz, L. S. Helmick, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 7547.
- ²³⁾ K. L. Kirk, *J. Heterocycl. Chem.* **22** (1980) 57.
- ²⁴⁾ J. F. King, T. M. Lee, *Can. J. Chem.* **59** (1981) 356.
- ²⁵⁾ R. Heap, B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.* **1948**, 1313.
- ²⁶⁾ C. Sabaté-Alduy, J. Bastide, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1764.
- ²⁷⁾ R. Gompper, R. Sobotta, *Synthesis* **1979**, 385.

[422/90]